

## CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

**XXX Seminario sobre Armonización del Registro y Control de Medicamentos Veterinarios**  
**Comité de las Américas de Medicamentos Veterinarios**  
**(CAMEVET)**  
**13 al 16 de octubre**  
**Guadalajara, México**

### **Discursos de apertura**

La Dra. Ana Sgammini, secretaria administrativa de CAMEVET, dio la bienvenida a los participantes y cedió la palabra a los distintos oradores. Intervinieron la QFB María Elena González, Punto Focal de los Productos Veterinarios de México; el Ing. Mario Camarena González Rubio, director general de Fomento Agropecuario de la Secretaría de Agricultura y Desarrollo Rural del Gobierno de Jalisco; el Lic. Armando César López Amador, director general de la Agencia de Sanidad, Inocuidad y Calidad Agroalimentaria del Gobierno de Jalisco; y el Dr. Martín Minassian, Asistente Técnico de la Representación Regional de la OMSA. En representación de la industria, participaron la Mtra. Gabriela Espinosa López, presidenta de INFARVET, y el MVZ Ramón Vargas Ortega, presidente de ANALAV.

### **Asunción de presidencia y vicepresidencia**

La QFB. María Elena González asumió formalmente la presidencia del Seminario.

### **Estado de Implementación de documentos armonizados**

La Dra. Ana Sgammini, presentó los resultados en la actualización del estado de implementación de los documentos armonizados dentro del Comité.

A partir de los resultados obtenidos de dicha encuesta, se redactó un informe el cual se encuentra en adjunto, y será posteriormente distribuido a todos los miembros del CAMEVET y publicado en la página web.

Desde la secretaría se continuará con el seguimiento periódico con todos los países, evaluando nuevas implementaciones.

### **Sesión – Revisión de documentos de Trabajo**

La Dra. Sgammini presentó un resumen del procedimiento de operación de los grupos de trabajo y los diferentes estados de trámites indicándose que aquellos documentos en estado de trámite el deben desarrollar una nota de concepto en la que se especifique el título de la guía, los objetivos que deben alinearse con los del CAMEVET, una pequeña reseña que indique la finalidad, y por último los antecedentes normativos. El documento ingresa al estado de trámite II luego de la elaboración del primer borrador, con un plazo de 60 días y el cual deberá circular entre todos los miembros del CAMEVET en sus tres idiomas. Cumplidos los 60 días y recibidos los comentarios el documento ingresa al estado de trámite III, realizándose la segunda circulación de observaciones recibidas. Finalizada la segunda circulación el

documento ingresa al estado de trámite IV, y será presentado como documento final durante el seminario.

#### **Reglamento para la clasificación y registro de productos veterinarios**

El Dr. Wanderson do Reis, en representación de ALANAC y coordinador del grupo de trabajo indicó que debido a la poca actividad que ha tenido el documento y las limitaciones que se generaron, ALANAC no podrá continuar con la coordinación, cediendo la misma a un miembro del grupo de trabajo o personal externo. Frente a lo expuesto, CAPROVE Argentina toma la coordinación del documento en estado de trámite IV,

Se espera que el documento sea presentado en el próximo seminario a la espera de su aprobación.

#### **Pruebas de eficacia para registro de antiparasitarios internos para rumiantes y porcinos**

El Dr. Gustavo Zimmermann, en representación de CAPROVE (Argentina), presentó los avances del documento en estado de trámite IV. No teniendo objeciones el documento se da por aprobado y se incluye en [Anexo II](#).

#### **Estudios complementarios a la guía de estabilidad**

La Dra. Andrea Fraga, en representación de CAPROVE (Argentina), presentó los avances del documento actualmente en estado de trámite IV.

Se informó que el documento se encuentra próximo a concluir su segunda circulación.

Una vez finalizado dicho período, las observaciones recibidas serán analizadas por la coordinación, y el documento será presentado como versión final durante el próximo seminario.

#### **Actualización de modelos de certificado de libre venta y autorización exclusiva de exportación**

La Dra. Bruna Martins en representación de SINDAN Brasil presentó los avances en el grupo de trabajo, el cual ha circulado en estado de trámite III, dicho documento ingresará a trámite IV y circulará durante 60 días entre los miembros oficiales y luego se compartirá con la industria las observaciones recibidas.

#### **Resistencia a los antiparasitarios**

La Dra. Rocío Reyes, en representación de INFARVET México presentó los avances del documento en estado de trámite II el mismo ha estado circulando entre el grupo de trabajo. Se sugiere consensuar que dicho documento se encuentre alineado con Pruebas de eficacia para registro de antiparasitarios internos para rumiantes y porcinos, para que no existan contradicciones entre ellos.

#### **Pruebas de eficacia para registro de antiparasitarios internos y externos para pequeños animales**

El Dr. Federico Luna en representación de CAPROVE Argentina presentó los avances del documento en estado de trámite II, se aguarda que la guía cumpla con los plazos establecidos para ingresar a Trámite III.

#### **Registro de medicamentos veterinarios con cannabis**

La Dra. Angélica Barbosa en representación de APROVET Colombia presentó los avances en estado de Trámite II que se obtuvieron durante la circulación. Como próximo paso la guía realizará su segunda

circulación con los comentarios recibidos. Se indicó que se encuentra disponible la posibilidad de realizar reuniones virtuales junto con el grupo de trabajo para fortalecer contenido.

#### **Buenas prácticas de uso.**

La Dra. Aida Rojas Punto Focal de Productos Veterinarios de Colombia presentó los avances del documento en trámite II. Se espera enviar el borrador entre el grupo de trabajo en el transcurso del año.

#### **Buenas prácticas de manufacturas | Guía de fabricación de productos veterinarios**

La Dra. Natalia Cardozo, Punto Focal de Productos Veterinarios de Uruguay presentó los avances en el documento en estado trámite IV. Se indicó que debido a que el documento base ha cumplido con los plazos establecidos puede someterse a su aprobación quedando los anexos pendientes y que continuarán con los trámites correspondientes. Debido a que no existen objeciones el documento base se da por aprobado [Anexo III.](#)

#### **Guía para establecer los criterios para el uso de modelos computacionales como métodos alternativos para la determinación de la eficacia de antimicrobianos veterinarios**

El Dr. Leonardo Viana en representación del sector oficial de Brasil, presentó los avances en el grupo de trabajo que se encuentra en estado de trámite II. Se indicó que el borrador requiere de un plazo de 6 meses para obtener un borrador que pueda ser circulado entre los miembros del Grupo de Trabajo.

#### **Guía para registro de combinaciones fijas**

La Dra. Marien Gutiérrez en representación de ALFA (El Salvador) y coordinadora del Grupo de trabajo, presentó los avances del documento que se encuentra en estado de trámite II. Se espera enviar el borrador entre el grupo de trabajo en el transcurso del año.

#### **Kit para la detección de residuos en tejidos comestibles**

Debido al poco avance del grupo de trabajo y en ausencia de una coordinación, el tema queda sin actividad, hasta tanto se requiera reactivarse.

#### **Sesión – Registro de productos veterinarios**

La Dra. Aida Rojas Punto Focal de productos veterinarios de Colombia presentó los avances en la actualización del marco normativo para el registro de medicamentos veterinarios, fundamentado en las Resoluciones 62542, 62770 y 54 de 2020, que establecen los requisitos y procedimientos aplicables a medicamentos convencionales, homeopáticos y cosméticos de uso veterinario.

Se expusieron las disposiciones transitorias que otorgan un plazo de hasta cinco años para la actualización de registros de productos y establecimientos, con posibilidad de prórroga y sin modificación del código asignado. Este proceso busca armonizar los registros vigentes con los requisitos técnicos actuales y fortalecer los sistemas de gestión de calidad en el sector.

### Acciones para contar con penicilinas naturales eficaces de uso veterinario en México

El Dr. Izcoaltl Aquino Diaz Jefe del departamento de Fisiología y Farmacología de la Facultad de Medicina veterinaria y zootecnia de la UNAM y la Dra. Lorena Reyes, Jefe de Departamento de Regulación de establecimientos e insumos para el uso o consumo animal SENASICA, presentaron las acciones para contar con penicilinas naturales eficaces de uso veterinario en México. La presentación destacó la importancia de garantizar la eficacia y seguridad de las penicilinas naturales empleadas en medicina veterinaria, especialmente la bencilpenicilina G (sódica, potásica, procaínica y benzatínica), ante los desafíos de resistencia bacteriana y variabilidad en formulaciones comerciales.

Se resaltó la necesidad de alinear las formulaciones y combinaciones con la evidencia científica actual, evitando asociaciones no funcionales con otros antimicrobianos. SENASICA ha implementado acciones regulatorias y de seguimiento con los titulares de registros para asegurar productos reformulados, eficaces y seguros, con un avance del 87 % de cumplimiento.

### Reglamentación en el registro de bioacaricidas para el control de la garrapata bovina

La Dra. Natalia Cardozo realizó una presentación relativa a la reglamentación en el registro de bioacaricidas para el control de la garrapata bovina, se realizó un breve repaso de la reglamentación relacionados a los bioinsumo a través de la historia. Luego de la presentación se realizó una consulta general a todos los oficiales para conocer la situación regulatoria de los bioacaricidas.

Se destacó la necesidad de conformar un grupo de trabajo del CAMEVET que cubra dicho tópico, desde secretaría se indicó que está abierta la posibilidad para ello se deben cumplir con los procedimientos para los grupos de trabajo, comenzando con la presentación de una nota conceptual que se ajuste al interés de CAMEVET.

### Taller de productos biológicos innovadores – Criterios para su registro y control

El Dr. Carlos Estévez en representación de Boehringer Ingelheim realizó una presentación en la cual destacó la evolución de la vacunación, desde las vacunas tradicionales inactivadas y vivas atenuadas hasta las modernas vacunas de subunidades y vectoriales. Se enfatizó la importancia de comprender las distintas formas de inducir inmunidad sistémica y mucosa, así como el rol de los adyuvantes en la mejora de la respuesta inmune. Asimismo, se destacó que las vacunas vectoriales se presentaron como una alternativa innovadora que combina seguridad, eficacia y versatilidad, permitiendo incluir múltiples antígenos, superar la interferencia de anticuerpos maternos y generar respuestas inmunes tanto humorales como celulares.

Asimismo, el Dr. Rafael Raya en representación de la Federación Latinoamericana de la Industria Veterinaria (FLAIVET) realizó una presentación en la cual se detalló la importancia en que las vacunas tradicionales continúan siendo las más utilizadas, aunque presentan limitaciones frente a los desafíos sanitarios actuales. Las nuevas tecnologías —recombinantes, de subunidades, ADN, ARNm y VLPs— ofrecen mayor seguridad, eficacia y rapidez de desarrollo, siendo clave para el control de enfermedades emergentes y zoonóticas.

Se resaltó el papel de la vacunación en la reducción de resistencias antimicrobianas y la importancia de la biología molecular y la genómica para el desarrollo de biológicos modernos.

Se recomienda fortalecer la capacidad regional en investigación, producción y regulación de vacunas de nueva generación, promoviendo la adopción de buenas prácticas de manufactura y la armonización normativa en la región.

### **Vacunas y vacunación: de la ciencia a la acción**

El Dr. Martin Minassian Asistente Técnico ante la OMSA presentó los resultados y futuras acciones frente a vacunas y vacunación, tema desarrollado en la 92° Sesión general de la OMSA, se destacó que la vacunación es una herramienta esencial pero subutilizada en el control sanitario mundial. Se identificaron desafíos en la disponibilidad, acceso y demanda de vacunas, vinculados a la capacidad de producción, el registro, la previsión de adquisiciones y la aceptación de nuevas tecnologías.

Asimismo, se indicó que en la Resolución 29 de la Asamblea Mundial de Delegados insta a promover la colaboración internacional, el reconocimiento mutuo de registros, el desarrollo de normas actualizadas de seguridad y eficacia, y la creación de bancos de vacunas. Asimismo, se impulsa la adopción de estrategias de vacunación sostenibles que contribuyan a reducir el uso de antimicrobianos y fortalezcan la respuesta ante enfermedades emergentes. Se destacó la necesidad de fomentar la cooperación público-privada en investigación, producción y regulación de vacunas, armonizar los requisitos de registro y precalificación de vacunas a nivel regional. Asimismo, implementar mecanismos de monitoreo post-vacunación y sistemas de vigilancia de productos veterinarios y promover el papel del CAMEVET como plataforma regional para coordinar acciones y compartir avances en el marco del plan de acción de la OMSA.

### **Proyecto REASONS**

El Dr. Andrés García Campos Gerente de programas senior del departamento de resistencia antimicrobiana y productos veterinarios presentó los avances en el Proyecto REASONS (imPoved accEss And legiSlation tO veteriNary productS).

Dicho proyecto busca mejorar el acceso, la regulación y el uso responsable de productos veterinarios para reducir los riesgos asociados a la resistencia a los antimicrobianos (RAM).

CAMEVET fue incorporado como actor clave en el componente WP1, orientado a optimizar la disponibilidad de productos seguros y eficaces en acuicultura, promoviendo alternativas a los antibióticos como vacunas autógenas, bacteriófagos, probióticos, prebióticos, inmunoestimulantes, péptidos antimicrobianos y plantas medicinales.

El proyecto, implementado entre 2025 y 2026, involucra a los países de México, Colombia y Brasil, así como los centros colaboradores de la OMSA de Chile y Cuba, e impulsa la colaboración multisectorial bajo el enfoque “Una Sola Salud”, fortaleciendo el marco legislativo y la gestión del uso de antimicrobianos.

Se destacó el rol del CAMEVET como plataforma técnica regional dentro del proyecto REASONS, promoviendo la participación de los países miembros en las reuniones multisectoriales nacionales y difundiendo los resultados y lecciones aprendidas en próximos seminarios CAMEVET.

### Receta Electrónica

La QFB María Elena González, Punto Focal de Productos Veterinarios de México presentó el Sistema Informático de Trazabilidad de Productos Veterinarios (SITPV), herramienta digital implementada por SENASICA para fortalecer el control y la trazabilidad de medicamentos veterinarios del Grupo I, en cumplimiento del artículo 184 del Reglamento de la Ley Federal de Sanidad Animal.

El sistema permite la emisión, registro y seguimiento electrónico de recetas médicas cuantificadas, vinculando la información del médico veterinario, el producto prescrito y los datos del paciente animal. En 2023, solo el 30 % de los veterinarios reportaban sus recetas de forma regular, por lo que el SITPV busca mejorar la transparencia, trazabilidad y uso responsable de antimicrobianos.

Por su parte, la Dra. Carolina Marambio, Punto Focal de Productos Veterinarios de Chile expuso los avances en la implementación del Sistema de Prescripción Electrónica de Antimicrobianos Veterinarios, una herramienta destinada a monitorear y gestionar el uso de antimicrobianos en animales, fortaleciendo la vigilancia frente a la resistencia antimicrobiana (RAM).

El sistema, iniciado en 2020 e implementado en 2024, se apoya en un marco normativo sólido (Decreto 25/2005 y Resolución 6801/2017), que regula el registro, importación, expendio y uso de antimicrobianos, prohibiendo su uso como promotores de crecimiento y limitando su aplicación profiláctica y metafiláctica.

Su desarrollo se ha basado en la colaboración público-privada, con la participación de la industria, universidades y el Colegio Médico Veterinario (COLMEVET), además de su vinculación con iniciativas internacionales como ANIMUSE, InFARM y RENOFARM.

### Conclusiones de la reunión del sector oficial

La Mesa Ejecutiva del CAMEVET, a través de sus representantes oficiales, presentaron un resumen de los temas debatidos, destacando la necesidad de fortalecer la coordinación y la eficiencia técnica entre los países miembros. Se subrayó la importancia de mejorar el acceso a la información oficial mediante la vinculación de los portales de los Ministerios de Agricultura y la consolidación de un espacio digital para consultas sobre alertas sanitarias y productos veterinarios.

Se promovió la participación en seminarios, la planificación estratégica de la revisión de guías técnicas, su adopción en las regulaciones nacionales y la definición de prioridades con cronogramas claros de trabajo. Asimismo, se destacó la relevancia de organizar reuniones virtuales periódicas, actualizar guías sobre cannabis, antiparasitarios, resistencia antimicrobiana y modelos computacionales, y coordinar la participación con organismos internacionales como VICH, EMA y FDA.

Se resaltó la necesidad de armonizar criterios técnicos entre países, optimizar los grupos de trabajo, superar obstáculos en la adopción de guías y fortalecer la interacción entre autoridades y sector productivo. Finalmente, se enfatizó la importancia de considerar los residuos de medicamentos veterinarios y la resistencia antimicrobiana, establecer indicadores de gestión y mantener canales de comunicación efectivos para asegurar avances en la cooperación técnica y la implementación de las guías CAMEVET.

### Conclusiones de la reunión del sector industrial

La Ing. Edith Gamarra en representación de los miembros adherentes del CAMEVET, presentó el resumen de la reunión que se mantuvo entre dicho sector.

Durante la misma se destacó que, a pesar de los avances en la armonización de guías CAMEVET, persiste una brecha entre los acuerdos técnicos y su implementación efectiva en los países miembros. Se enfatizó la necesidad de fortalecer la colaboración entre autoridades e industria mediante diálogo técnico continuo, capacitación y espacios de trabajo conjunto, así como de avanzar en la gestión de residuos, resistencia antimicrobiana y rotulado, siempre con criterios científicos y prácticos. La industria reafirmó su compromiso con la armonización regional, el uso responsable de antimicrobianos y la cooperación en formación y revisión de guías, mientras se propuso establecer indicadores de gestión que midan la adopción de documentos y la eficiencia de la comunicación regulatoria.

El consenso general subraya que solo mediante cooperación, voluntad política y diálogo permanente CAMEVET podrá consolidarse como un espacio de soluciones, promoviendo sanidad animal, comercio transparente y desarrollo sostenible en la región.

### Mesa Redonda.

La Sta Ana Sgammini habilitó la mesa redonda de diálogo entre el sector oficial y privado, con el objetivo de analizar los principales desafíos relacionados con la armonización de los procesos de registro, renovación y control de medicamentos veterinarios en la región.

Se recibieron consultas para los oficiales de México, Bolivia, Brasil, Panamá, Costa Rica, Colombia y a través de los representantes de ANDIA (Panamá) y CAPROVE (Argentina), quienes presentaron inquietudes en cuanto a: registros y renovaciones, regulación bajo reglamento técnico centroamericano (RTCA), estabilidades y rotulados.

Se enfatizó la importancia de que los países internalicen plenamente las Guías CAMEVET en materia de estabilidad, rotulado y registro de productos para evitar interpretaciones divergentes.

Así mismo, se solicita fortalecer los espacios de diálogo entre autoridades competentes y representantes de la industria para avanzar en la armonización efectiva de los procedimientos regulatorios, promover la aceptación de documentos digitales, la simplificación administrativa y la coherencia en los criterios de renovación.

Finalmente se considera evaluar, en el marco del CAMEVET, mecanismos regionales de seguimiento para identificar y resolver obstáculos comunes en los procesos regulatorios.

### Resistencia a los antimicrobianos

La Dra. Heilyn Fernández Carvajal (Costa Rica) realizó una presentación virtual en la que compartió un resumen del primer informe “Una Salud Costa Rica” y los avances epidemiológicos en materia de

Resistencia a los Antimicrobianos (RAM) y ANIMUSE. Debido a inconvenientes técnicos durante la exposición, la presentación debió ser suspendida.

### **Sesión – Actividades de la OMSA referente a productos veterinarios**

La Dra. Delfy Gochéz del departamento de antimicrobianos OMSA presentó la base de datos mundial ANIMUSE (**ANImal antiMicrobial USE**), creada para monitorear el uso de antimicrobianos (AMU) en animales y promover su utilización responsable. Desde 2015, los países miembros reportan anualmente información cuantitativa y cualitativa sobre el uso de antimicrobianos conforme a los estándares del Capítulo 6.9 del Código Terrestre.

El noveno informe global de AMU (2025) muestra una disminución del 5 % en el uso de antimicrobianos entre 2020 y 2022, con solo 8 % de ellos clasificados como de máxima prioridad para la salud humana (HPCIA). Sin embargo, persisten prácticas no responsables y baja adopción de análisis de riesgo para el uso de promotores de crecimiento.

Se destacó que la cobertura actual representa el 62% de la biomasa animal global, y que en 2026 ANIMUSE permitirá la estratificación de datos por especie animal, fortaleciendo la precisión del monitoreo. El sistema se integrará además con futuras plataformas como InFARM y con el Plan Global de Acción sobre RAM 2026–2035, que incluirá el seguimiento de resistencias bacterianas, fúngicas, parasitarias y virales.

El Dr. Andrés García, presentó los avances del Programa Mundial contra los Productos Médico-Veterinarios Subestándar y Falsificados (SFVP), cuyo objetivo es garantizar la calidad, seguridad y eficacia de los productos veterinarios mediante la vigilancia, el fortalecimiento normativo y la cooperación internacional.

Se destacó el sistema piloto VSAFE, herramienta de monitoreo y reporte de productos no conformes, que evolucionará hacia la plataforma TRUVET (**Track and Report Unsafe Veterinary Products**) en 2026, permitiendo un sistema global de alerta y seguimiento.

El programa incluye la elaboración de guías técnicas sobre vigilancia post-comercialización basada en riesgo y buenas prácticas de fabricación y distribución, con participación de CAMEVET y expertos regionales.

Se destacó la importancia de fomentar la adhesión de los países de la región al sistema VSAFE y su futura transición a TRUVET, como así también la de promover la implementación nacional de programas de vigilancia y control de calidad post-comercialización, y fortalecer la cooperación entre autoridades regulatorias y el sector privado para detectar y prevenir productos subestándar y falsificados.

Asimismo, se solicitó apoyar la difusión y adopción regional de las guías de la OMSA una vez publicadas en 2026.

### **Conferencia de la Comisión Regional de la OMSA para las Américas**

El Dr. Martin Minassian, asistente técnico de la representación regional de la OMSA abordó la propuesta de trabajo conjunto del CAMEVET en el marco de la Recomendación I de la 28<sup>a</sup> Conferencia de la Comisión Regional de la OMSA para las Américas, relativa a los productos veterinarios críticos o esenciales.

Se destacó que no existe una definición armonizada de productos veterinarios esenciales, pese a su relevancia para mantener la sanidad animal, la seguridad alimentaria y la respuesta ante emergencias zoosanitarias. Su escasez o restricción puede comprometer los programas de control de enfermedades y la sostenibilidad de la producción.

Las causas identificadas del desabastecimiento incluyen problemas de calidad, interrupciones en la producción, limitaciones en la disponibilidad de materias primas, falta de incentivos para fabricar productos menos rentables y barreras regulatorias.

La recomendación aprobada por la OMSA insta a los países miembros a: elaborar listas nacionales de productos veterinarios esenciales o críticos, considerando las referencias internacionales existentes, establecer programas nacionales participativos para prevenir y mitigar la escasez, involucrando a todos los actores relevantes, fortalecer la cooperación y armonización técnica, a través de plataformas como CAMEVET y VICH, para reducir barreras regulatorias, desarrollar mecanismos de comunicación y contingencia ante situaciones de desabastecimiento.

Es por ello por lo que se promueve en el ámbito del CAMEVET un grupo de trabajo técnico que apoye la implementación regional de esta iniciativa, como así también impulsar la armonización de criterios y directrices para definir productos veterinarios críticos, fomentar la colaboración público-privada y la planificación estratégica de inventarios y suministros esenciales e integrar los resultados en la agenda técnica regional de la OMSA y CAMEVET para fortalecer la resiliencia sanitaria.

Tras la presentación, se conformó un Grupo de Trabajo Regional sobre Productos Veterinarios Críticos, integrado por: Costa Rica (oficial), México (oficial), Chile (oficial), Guatemala (oficial), Bolivia (oficial), Colombia (oficial), CIG (Guatemala), CAPROVE (Argentina), ASIFAN (Costa Rica), ASOVET (México) e INFARVET (México).

### **Mesa redonda sobre temas de interés y prioridades de la región**

El Dr. Martín Minassian y el Dr. Andrés Díaz Campos realizaron la introducción y apertura de la mesa centrada en los temas de interés y prioridades de la región. Entre los asuntos propuestos para trabajar en agendas conjuntas se destacaron la capacitación sobre productos prohibidos (por ejemplo, colistina) y plaguicidas, así como la necesidad de formación en el área regulatoria y en el control de materias primas. Se resaltó la importancia de promover la internalización de las guías CAMEVET en la región, para lo cual se solicitó un mayor conocimiento por parte de los delegados sobre el trabajo realizado en CAMEVET.

### **Presupuesto y recursos de CAMEVET - Presupuesto de gastos Estado financiero. Lectura del balance anual**

La Dra. Ana María Sgammini presentó el reporte financiero del CAMEVET, incluyendo los gastos e ingresos anuales registrados durante el presente seminario, así como la previsión de gastos para el próximo período. Se destacó el aporte financiero realizado a los Puntos Focales de países como Bolivia, Colombia, Chile, Costa Rica, Ecuador, República Dominicana, Panamá, Belice, Honduras y Guatemala.

Durante la sesión se propuso un aumento del salario de la Dra. Sgammini, considerando su reciente titulación en Veterinaria; la propuesta será discutida con la Representación Regional de la OMSA para las Américas y consensuada en el ámbito de la Mesa Ejecutiva y posteriormente informado a todos los miembros de CAMEVET. El reporte financiero completo se incluye como [Anexo I](#).

### **Aprobación de la propuesta de sedes para los próximos Seminarios**

La Dra. Ana Sgammini informó que, ante la ausencia de nuevas propuestas de sede, se realizará un seguimiento con los posibles países interesados, enviando una comunicación detallando las responsabilidades del país anfitrión. Se espera contar con un país confirmado antes de finalizar el año.

### **Agradecimientos**

Se realizó un agradecimiento especial a todo el comité organizador, destacando al Gobierno de México y al SENASICA por su interés en actuar como sede, al Gobierno de Jalisco por su hospitalidad durante la semana del evento, y a la industria por su apoyo en la organización, incluyendo a ANALAV, INFARVET e INDUVET. Se expresó un sincero reconocimiento a todos los involucrados por su valiosa contribución al éxito del seminario.

## Lista de siglas de interés

ALANAC	Associação dos Laboratórios Farmacêuticos Nacionais (Brasil)
ALANAV	Asociación Nacional de Laboratorios Veterinarios (México)
ALFA	Asociación de Laboratorios Farmacéuticos de El Salvador (El Salvador)
ANDIA	Asociación Nacional de Distribuidores de Insumos Agropecuarios (Panamá)
ANIMUSE	Uso de antimicrobianos en animales
APROVET	Asociación Nacional de Laboratorios de Productos Veterinarios (Colombia)
ASIFAN	Asociación de la industria farmacéutica nacional (Costa Rica)
CAMEVET	Comité de las Américas de Medicamentos Veterinarios
CAPROVE	Cámara Argentina de la Industria de Productos Veterinarios (Argentina)
CIG	Cámara de Industria de Guatemala (Guatemala)
CLAMEVET	Cámara de Laboratorios Argentinos Medicinales Veterinarios (Argentina)
EMA	Agencia Europea de Medicamentos
FDA	Administración de Alimentos y Medicamentos de EE.UU.
FLAIVET	Federación Latinoamericana de Industrias Veterinarias
INFARVET	Industria Farmacéutica Veterinaria (México)
RAM	Resistencia antimicrobiana
REASONS	Improved Access and Legislation to Veterinary Products
RTCA	Reglamentos técnico centroamericano
SENASICA	Servicio Nacional de Sanidad, Inocuidad y Calidad Agroalimentaria
TRUVET	Track and Report Unsafe Veterinary Products
UNAM	Universidad Nacional Autónoma de México
VICH	International Cooperation on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Veterinary Medicinal Products

### Lista de Anexos

[Anexo I - Presupuesto y recursos de CAMEVET, incluye cuenta en dólares, cuenta en pesos argentinos y presupuesto 2025-2026](#)

[Anexo II - Pruebas de eficacia para registro de antiparasitarios internos para rumiantes y porcinos](#)

[Anexo III - Buenas prácticas de manufacturas | Guía de fabricación de productos veterinarios](#)

## ANEXO I

### Cuenta en dólares

<b>Ingresos</b>	<b>30/12/2024</b>
	<b>29/10/2025</b>
Recursos disponibles al 30 de diciembre de año 2024	USD 99.539,28
Inscripción al Seminario CAMEVET	USD 56.250,00
	<b>Subtotal de Ingresos</b>
	<b>USD 155.789,28</b>

### Egresos

#### Gastos fijos (Salarios )

Secretaría Administrativa (Srta. Ana María Sgammini USD 1.200/mes)	USD 12.000,00
Aguinaldo Secretaría Administrativa (junio y diciembre)	USD 600,00
Gastos Admin. Por uso de las Oficinas de la OIE (150/mes)	USD 0,00
	<b>Subtotal Gastos Fijos</b>
	<b>USD 12.600,00</b>

#### Gastos para la Reunión Anual de CAMEVET

Pago interpretación	USD 9.892,00
Financiamiento oficiales	USD 13.628,00
Participación secretaria	USD 3.911,00
	<b>Subtotal</b>
	<b>USD 27.431,00</b>

#### Gastos Variables

Pago dominio @camevet.org - periodo mayo 2024 a mayo 2025	USD 67,60
	<b>Subtotal</b>
	<b>USD 67,60</b>

**Subtotal de Gastos 40.098,60 USD**

**Saldo total al 31 de octubre de 2025 115.690,68 USD**



**Cuenta en pesos argentinos**

**30/12/2024**

**31/10/2025**

**Ingresos**

Recursos disponibles al 30 de diciembre de año 2025	ARS 6.000,00
Cambio dólares americanos a pesos argentinos	
	<b>Subtotal</b> <b>ARS 6.000,00</b>

**Egresos**

**Gastos para la Reunión Anual de CAMEVET**

<b>Sin gastos</b>	ARS 0,00
-------------------	----------

**Otros Gastos**

<b>Sin gastos</b>	ARS 0,00
	<b>Subtotal</b> <b>ARS 0,00</b>

**Subtotal de Gastos** **ARS 0,00**

**Saldo total al 31 de octubre 2025** **ARS 6.000,00**

**Presupuesto estimado 2025-2026**

**Egresos estimados**

Salarios A. SGAMMINI (12 meses / U\$D 1200 + Bonificación 2 meses / U\$D 600)1	U\$D 15,600,00
Financiamiento Oficiales (Seminario Presencial)	U\$D 17,000.00
Participación A. SGAMMINI Seminario -estimado-	U\$D 3,000.00
Participación de CAMEVET en Congresos Internacionales -estimado-	U\$D 3,000.00
Gastos de Oficina (12 meses/ U\$D 150)	U\$D 1,800.00
Financiamiento de Interpretaciones Seminario Esp – Eng - Por	U\$D 10,000.00
Provisión Gasto por Legalización de CAMEVET	U\$D 5,000.00
Equipamiento Ana Sgammini (Laptop)	U\$D 1,500.00
Otros Gastos	U\$D 5,000.00
<b>Total de gastos</b>	<b>U\$D 61,900.00</b>

<sup>1</sup> El salario correspondiente a la Secretaría Administrativa será actualizado para el próximo período; dicho ajuste no se encuentra aún reflejado en el presente presupuesto, dado que el monto final será definido y aprobado en el ámbito de las reuniones de la Mesa Ejecutiva.



## ANEXO II

**CAMEVET**

**Cod: Reg-Rt 001**

**TRÁMITE VI**

**16 de octubre 2025**

## REGLAMENTO TÉCNICO

### PRUEBAS DE EFICACIA PARA REGISTRO DE ANTIPARASITARIOS INTERNOS PARA RUMIANTES Y PORCINOS

## REGLAMENTO TÉCNICO

### PRUEBAS DE EFICACIA PARA REGISTRO DE ANTIPARASITARIOS INTERNOS PARA RUMIANTES

#### INTRODUCCIÓN

Las parasitosis internas se han convertido en una enfermedad que afecta a la salud productiva de los animales, impactando notablemente en la rentabilidad final del sistema de producción.

Teniendo en cuenta el uso de antihelmínticos como herramientas terapéuticas de importancia en el manejo sanitario de los animales de explotación ganadera, es necesario considerar como objetivo, armonizar las recomendaciones para el desarrollo confiable de pruebas de eficacia para el registro de antiparasitarios internos ante las entidades regulatorias. Estas deben ser adaptadas a la realidad de los países de la región y sus sistemas de producción animal, no solo respetando las normas internacionales (WAAVP), sino también ajustándose a los escenarios naturales en que se desarrollan los parásitos y al desafío en los que se evaluarán las formulaciones experimentales. De este modo es necesario reforzar dos cuestiones básicas enlazadas: distintos tipos de productos requieren distintos tipos de prueba y todos los ensayos deben enmarcarse en las normas de buenas prácticas clínicas y bienestar animal.

Con respecto a los tipos de productos, toda vez que se presenten a registro productos innovadores, serán aplicables y exigibles las pruebas controladas y otros criterios a incorporar en el diseño del protocolo por parte del investigador a cargo, y que la entidad regulatoria esté de acuerdo en considerar y aprobar.

Pero la situación más común en los países miembros es la presentación de formulaciones con principios activos con farmacocinética y farmacodinamia reconocida. En estos casos, puede considerarse suficiente para su registro la comprobación de la eficacia mediante una prueba clínica en campo, HPG y cultivo de larvas, evitando el sacrificio innecesario de animales para verificar la eficacia del producto mediante su necropsia, lo que enlaza los ensayos con la aplicación de principios de bienestar animal.

La OIE reconoce la función esencial del uso de animales vivos en la investigación y la educación. Las pautas de orientación de la OIE para el bienestar animal, teniendo en cuenta que dicho uso aporta una importante contribución al bienestar humano y animal, subraya la importancia de los postulados de Russel y Burch, conocidos como las 3 R: remplazo, reducción y refinamiento en el uso de animales para investigación. Sólo deberán emplearse animales cuando sea necesario y haya una justificación ética (y así evitar una duplicación innecesaria de la investigación basada en animales); cuando no exista otro método alternativo que no recurra a animales vivos. Siempre deberá utilizarse la menor

cantidad posible de animales para alcanzar las metas científicas o educativas y, cuando se utilicen animales para investigación científica, los investigadores deberán asegurarse que se les ocasione el menor dolor y/o angustia posible.

Todos los protocolos y desarrollos de los ensayos que se diseñen y realicen teniendo en cuenta los lineamientos de la presente norma, deberían considerar además las Buenas Prácticas Clínicas, las normas de Bienestar Animal y los postulados de las 3 R.

## ALCANCE DE ESTA GUÍA

La presente guía establece, en forma general, el diseño de pruebas clínicas para evaluar la eficacia de productos veterinarios. El alcance de esta guía involucra a enfermedades parasitarias internas que afectan a las especies domésticas rumiantes y porcinos. **GUÍA DE ENSAYOS**

Los capítulos 1, 2 y 3 dan cuenta de los ensayos necesarios para aprobar productos innovadores. Estos son

- Pruebas controladas Nematodes gastrointestinales y pulmonares
- Pruebas controladas para Cestodes y Trematodes
- Pruebas clínicas de campo para Nematodes, Cestodes y Trematodes

Para obtener el registro se recomienda llevar adelante las pruebas controladas. Las pruebas clínicas de campo serían opcionales

El capítulo 4 refiere los ensayos necesarios para la aprobación de formulaciones de acción prolongada, llamadas habitualmente LA por “Larga acción” o, del inglés, “Long acting”

El capítulo 5 da disposiciones generales con respecto a productos antiparasitarios en general, incluyendo también los ensayos recomendados para productos conocidos, de los que existe amplia bibliografía e historia de uso, sin modificaciones en lo que se refiere a formulación. Estos principios generales se aplican también a los productos incluidos en los capítulos 6 y 7, pero se incluye intercalado porque la descripción de los ensayos es aplicable a los productos de los capítulos 1 y 2.

El capítulo 6 se refiere a anticoccidianos para rumiantes

El capítulo 7 establece los ensayos de referencia para productos indicados para hemoparásitos para rumiantes.

## 1. PRUEBAS DE EFICACIA PARA ANTIHELMÍNTICOS

### 1.1. Prueba Controlada

1. La prueba controlada es el procedimiento más confiable para la determinación de la eficacia de anti-helmínticos en rumiantes. Las pruebas de eficacia se realizan con infestaciones inducidas artificialmente (para evaluar la eficacia sobre estadios larvarios y adultos) o en animales con infestación natural (para la evaluación respecto a estadios adultos y/o inhibidos), siempre con un mínimo de seis (6) animales por grupo (WAAVP). Tanto en infestaciones naturales como artificiales, es deseable que los animales presenten la variedad y la cantidad de parásitos nativos característicos y de mayor prevalencia del área geográfica del área geográfica donde se realiza

el ensayo. El desarrollo de pruebas con infestaciones inducidas artificialmente e infestaciones adquiridas naturalmente, permitirán, de un modo cierto, la evaluación de una amplia variedad de helmintos.

2. La distribución de los animales para estudios experimentales deberá hacerse utilizando métodos de asignación a los grupos que permitan desarrollar estudios estadísticos apropiados posteriormente. Se sugiere utilizar el método de guarda griega como se describe a continuación:
3. Para asignar los animales a los grupos de trabajo, deberán ser listados en orden decreciente, de acuerdo al recuento de huevos por gramo de heces realizado entre los días -7 al día 0 previo al tratamiento. Los dos animales con el recuento más elevado serán destinados a la repetición número 1, los dos siguientes a la repetición número 2, hasta que se forme un mínimo de seis repeticiones. Dentro de cada repetición, un animal deberá ser destinado al azar a cada uno de los grupos de tratamiento (control no tratado o tratado).
4. La eficacia será determinada por comparación entre la diferencia del número de helmintos recuperados durante la necropsia parasitológica en los grupos tratados y controles.
5. En el caso de las pruebas controladas para verificación de la eficacia antihelmíntica contra determinadas especies de nematodos adultos, los animales deberán ser sacrificados entre 4 y 7 días después del tratamiento. Tanto para larvas como para adultos, de acuerdo a la cinética del producto, este plazo podrá ser ampliado. Estos tiempos deberán ser ajustados cuando las pruebas se realicen para determinar la eficacia contra larvas, (ver punto 1.2.1). Este plazo puede ser aumentado de acuerdo con la farmacocinética del producto, como en el caso de formulaciones de acción prolongada.

## 1.2 Metodología de Necropsias

- i. Intervalo entre el tratamiento y la necropsia:
  1. Este intervalo depende de la farmacocinética y/o control prolongado del producto y estos factores deben estar correlacionados con el tratamiento al establecer el intervalo. Dado que el periodo de acción prolongada varía de acuerdo al género parasitario, este periodo deberá ser determinado para cada uno de ellos, si se desea establecer una indicación de uso específica en los rótulos del producto. Cuando la acción prolongada ha sido demostrada para un producto frente a géneros parasitarios específicos, no debería existir la necesidad de determinar su actividad frente a cada estadío.
  2. Para productos orales, tópicos (intradérmicos) o parenterales que alcanzan sus niveles terapéuticos rápidamente y/o poseen poco o ninguna acción prolongada, la necropsia se deberá realizar 4 - 7 días (14 días para el caso de *Ostertagia* inhibida) luego del tratamiento frente a los nematodos adultos y en los límites superiores del periodo de prepatencia para los estadíos larvales y de adultos jóvenes.

### 1.2.2 Programación de las necropsias.

1. Cuando la necropsia de todos los animales no puede ser completada en 1 día, réplicas o un número igual de animales de cada grupo de tratamiento deberán ser examinados diariamente y tan rápidamente como sea factible, preferentemente en un total de 3 - 4 días. Las razones por un periodo de necropsia extendido deberán ser documentadas.

### 1.2.3 Métodos

1. La identificación de cada animal debe ser verificada cuidadosamente y todos los órganos a ser examinados, etiquetados con números de identificación animal, caso contrario los resultados pueden ser comprometidos.
2. Los animales deberán ser sacrificados humanitariamente, siguiendo las recomendaciones de la OIE a través de su Código Sanitario para los Animales Terrestres, Título 7, Bienestar de los Animales, Capítulo 7.5, Sacrificio de los Animales, y proceder con la necropsia de inmediato. Todos los procedimientos, incluyendo la recolección de muestras del tracto gastrointestinal, deberán ser iguales para todos los animales. Se colocarán doble ligaduras o grampas de sujeción en los extremos omasal y pilórico del abomaso, como también en la unión ileocecal.
3. Se obtendrán dos muestras del 10% del contenido total abomasal e intestino delgado. Una de estas muestras servirá de soporte en el caso de un accidente. Cuando se esperan resultados bajos en los animales controles, el tamaño de la muestra puede ser incrementado. Pueden ser recolectadas muestras más reducidas si las cargas parasitarias son adecuadas para lograr diferencias estadísticas. El volumen total y final de todas las muestras y el número y tamaño de las alícuotas recolectadas deberá ser registrado.

### 1.2.4 Contenido del abomaso

1. El abomaso se abre y su contenido es vertido en un recipiente calibrado mediante el lavado minucioso bajo un chorro continuo de agua potable. El volumen de agua usado debe ser registrado. Luego de un mezclado minucioso, se toman dos alícuotas del 10% del balde y se mezclan con suficiente cantidad de formol al 10% u otro fijador para su examen posterior. De no emplear un fijador, las muestras se procesarán inmediatamente como se describe en esta sección (Recuperación de nematodos) o se conservarán en condiciones de refrigeración a -18°C.

### 1.2.5 Mucosa del abomaso.

1. Recuperación de L4 inhibidas del género *Ostertagia*

La mucosa puede ser procesada por cualquiera de los siguientes métodos:

#### 1.2.5.1 Recuperación en solución salina (Williams *et al.*, 1979, 1981).

1. Se remojan los tejidos abomasales, con la superficie mucosal hacia abajo, en solución salina a 37° - 40° C durante 24 horas. Luego la superficie y pliegues del abomaso son lavados cuidadosamente en solución salina y el volumen obtenido del lavado se agrega al correspondiente remojado. El volumen del lavado es pasado por un tamiz de 38 µm y se examina el residuo para el recuento de parásitos. La suspensión resultante debe mezclarse cuidadosamente y se toman dos alícuotas del 10% fijadas en formol u otro fijador para su examen posterior. En este procedimiento casi todas las larvas migrarán desde la mucosa al agua y se recuperan intactas con facilidad.

### 1.2.5.2 Método de digestión (Weybridge, 1973)

1. La superficie de la mucosa es raspada, desprendiéndola del abomaso. La solución digestiva puede ser pepsina 1% en HCl 3% o simplemente HCl 3%. El volumen en peso, de esta solución deberá ser de por lo menos tres veces el peso de la mucosa. El material mucosal se digiere en la solución digestiva y en baño de María a 37 - 40°C por no más de 4 – 6 horas. La concentración enzimática, temperatura, y duración de la digestión debe ser controlada dado que el exceso de temperatura y/o una digestión prolongada destruirá a los nematodos. Cuando es controlado cuidadosamente, este método recuperará aproximadamente 10% más larvas que el método anterior de recuperación salina.
2. El producto de la digestión se pasa luego por un tamiz de 37 µm y el residuo es examinado para determinar parásitos. Este residuo es diluido en 2 a 4 litros de agua potable (registrar el volumen exacto). La suspensión resultante debe mezclarse cuidadosamente y se toman dos alícuotas del 10% fijadas en formol para su examen posterior. El método digestivo es lento de manera que al comienzo se hará el raspado del abomaso de varios animales controles se estudiarán bajo lupa estereoscópica para asegurar la presencia de larvas.

### 1.2.6 Intestino delgado

1. El intestino delgado deberá ser abierto en su largo total y su contenido vertido en un recipiente grande. El intestino abierto se enjuagará dos veces y luego pasado por los dedos prensados dejando caer el contenido en el mismo recipiente. El contenido se llevará con agua a volumen de 2 – 4 litros, dependiendo del tamaño del animal, será mezclado cuidadosamente y se tomarán dos alícuotas del 10 % formalinizadas. El método de la digestión no puede ser usado para recuperar parásitos del intestino delgado salvo para los estadíos larvales de *Chabertia* y *Oesophagostomum*.

### 1.2.7 Intestino grueso

1. El contenido del intestino grueso es recolectado y procesado de igual manera que el intestino delgado. Sin embargo, parásitos adultos grandes deberán ser desprendidos de la superficie mucosal y el contenido lavado sobre un tamiz grande (150 µm para estadíos adultos, 50 µm para estadíos inmaduros) antes que los parásitos sean recuperados y contados. La digestión de la mucosa es innecesaria salvo para recuperar larvas de *Chabertia* y *Oesophagostomum*.

### 1.2.8 Métodos de Laboratorio

#### 1.2.8.1 Recuperación de nematodos.

1. Las muestras del abomaso o intestino delgado deberán pasarse por un tamiz de 37 µm y el residuo transferido a frascos de boca ancha. Las muestras que no tienen fijador y parásitos vivos deberán ser lavados con agua potable tibia para evitar el amontonamiento y anudado de los ejemplares, en especial de *Nematodirus* spp. El uso de un fijador para matar a los parásitos previo a pasar la muestra por el tamiz evita que los nematodos se amontonen, se anuden, y enrosquen en la superficie del tamiz o repten a través de los orificios de la malla.

### 1.2.8.2 Conteo e identificación de los parásitos.

1. Las muestras deberán ser codificadas de manera que el (los) operador (es) ignoren el grupo del tratamiento. Los parásitos en un alícuota del 10% del contenido abomasal e intestinal y del raspado de mucosa del abomaso, deben ser contados. En los casos que el número de parásitos sea elevado, se puede recurrir a subalícuotas, pero se usarán subalícuotas de igual tamaño en todos los animales. Los métodos de conteo deberán ser iguales para todas las muestras. Los números, especies y estadíos de los nematodos de cada alícuota y de cada animal deberá ser registrado. Pueden agregarse unas pocas gotas de una solución de yodo al 45% a la muestra para teñir a los parásitos y el fondo ser limpiado con una solución de tiosulfato de sodio al 5% de manera de poder ver los parásitos teñidos con mayor claridad. Tomar 100 larvas y 100 ejemplares machos adultos, o la cantidad que sea factible hasta ese número, y transferir a portaobjetos para su examen detallado. Una gota o dos de lactofenol puede agregarse para desteñir los ejemplares adultos y facilitar su identificación. (Se sugiere consultar los métodos de conteo de Clark et al (1971), Reinecke (1973), Clark y Turton (1973) y Lukovich (1981)). Otras técnicas adecuadamente referenciadas también serán aceptadas.
2. El número total de *Bunostomum*, *Trichuris*, *Oesophagostomum* y *Chabertia* son contados mejor mediante el examen directo de la mucosa y del contenido total intestinal.

### 1.3 Cálculo de Eficacia y Análisis Estadístico

1. Los test de hipótesis de eficacia se efectuarán para un nivel de confianza del 95% ( $P<0.05$ ), redondeando los números en los resultados logrados en todos los cálculos matemáticos. Con la cantidad de parásitos de cada especie de nematodo hallada se calcula la media geométrica (MG) de cada especie parasitaria.
2. El porcentaje de reducción (eficacia) de la cantidad de nematodos (PR) se calcula a través de la siguiente fórmula (Power et al, 1982):

$$PR = [(MGC - (MGT)) / (MGC)] \times 100.$$

MGC = media geométrica en el grupo control

MGT = media geométrica en el grupo tratado

3. Esta fórmula fue desarrollada originalmente utilizando la media aritmética. No obstante, para rumiantes, en la mayor parte de los casos y con un mínimo de seis animales por grupo, se indica el uso de la **razón geométrica**, en lugar de la media aritmética. Esto dependerá, sobretodo, de que los recuentos de vermes tengan o no una distribución normal. En general, con el uso de la media aritmética se precisa mayor cantidad de animales que la geométrica.
4. En un test de eficacia de un antiparasitario interno, el análisis estadístico de datos que no poseen una distribución normal (ejemplo: número de parásitos, valores de HPG) determinado por el procedimiento univariado de SAS (Statistical Analysis System), los datos se compararán a través del test de Kruskal-Wallis (aproximación  $\chi^2$ ). La comparación de las diferencias entre los grupos se llevará a cabo usando el test de comparaciones múltiples no paramétrico de Dunn (Hollander & Wolfe, 1973) o similar (WAAVP).

## 1.4.- Evaluación de la Prueba controlada

1. La eficacia será evaluada de acuerdo al siguiente criterio

- Altamente eficaz > 98%
- Eficaz 90-98%
- Ayuda en el control 80-89%
- Insuficientemente activo < 80% (no registrable)

Ayuda en el control sólo se acepta para antiparasitarios efectivos para un género y que son marginalmente eficaces para otra (caso levamisol sobre *Ostertagia*).

## 1.5.- Prueba controlada con animales naturalmente infestados

1. Los animales (preferentemente entre los dos meses y el año de edad, contar con rumen funcional, y que no estén con dieta exclusiva lactante, similar peso, sexo, raza e historia previa de contaminación y tratamientos)
2. Los animales deben a ser empleados en la prueba serán mantenidos a pastoreo, en potreros cerrados, naturalmente infestados con una carga alta y mixta de larvas de especies de parásitos internos de rumiantes, en la búsqueda de que se produzca la contaminación natural de los mismos (se dará preferencia a un potrero que contuviera anteriormente a animales jóvenes sin tratamiento). Previo a su ingreso los animales recibirán un tratamiento antihelmíntico con un fármaco de distinto grupo que el del ensayo y sin acción prolongada, que garantice el reposo farmacológico, y un examen coprológico para constatar la ausencia de huevos o larvas, según corresponda. Alternativamente se podría trabajar con un lote de animales que ya están en el potrero y que ya estén infestados y se determine mediante HPG y coprocultivo que tienen altas cargas y géneros representativos de parásitos.
3. Después de un período mínimo de entre 28 y 35 días de pastoreo, los animales del ensayo serán examinados individualmente por medio de exámenes de heces (HPG) o por la técnica de Baermann (ver punto 1.8) y de coprocultivos para determinar el grado de parasitación y los géneros de nematodos presentes. De acuerdo a los resultados obtenidos, los animales serán distribuidos en dos grupos de forma homogénea, según peso vivo y carga parasitaria:

**GRUPO I -** Control, sin tratamiento, con un mínimo de 6 animales;

**GRUPO II -** tratado, siguiendo la dosis y la vía de administración recomendada por el laboratorio fabricante, con un mínimo de 6 animales.

4. Pueden incluirse otros grupos si el laboratorio presenta en el protocolo más de una vía de administración del producto. El Grupo I control es válido para todos.
5. Se recomienda que las medias de los recuentos individuales del número de huevos de helmintos por gramo de heces (HPG) de los grupos sea como mínimo en promedio, de 500 huevos para pequeños rumiantes y 300 huevos para bovinos. Para las infestaciones con *Dictyocaulus spp*, se deberá detectar la presencia de L1 en materia fecal. Siete días antes del tratamiento, los animales de los grupos I y II serán transferidos a instalaciones con piso de concreto preferentemente, u otro sitio con condiciones que impidan la reinfección, donde recibirán alimentación y agua *ad libitum*. En el día cero, día del tratamiento, y luego

cada 2 días de intervalo hasta el sacrificio de los animales (en los tiempos recomendados en el punto 1.1, párrafo 5), se recogerán muestras fecales para realizar exámenes de heces, mediante los cuales se determinará el número de huevos por gramo de heces (HPG), la presencia de larvas de *Dictyocaulus spp.* y coprocultivos para la identificación de los géneros de nematodos presentes. La eficacia del tratamiento será determinada conforme a la ecuación descripta en el Item 1.3.2 En el caso de observarse una carga parasitaria muy baja en el grupo control, el ensayo podrá ser invalidado. Se considerará una carga muy baja a un HPG menor a 200 huevos por gramo para bovinos y ovinos. Si hubiera más de un recuento con valores bajos, la prueba será invalidada definitivamente. (COST European Cooperation in Science and Technology Faecal egg count reduction test (FECRT) protocol Gastrointestinal nematodes (sheep and goats). Faecal egg count reduction test protocol Gastrointestinal nematodes. (Cattle). Ambas versiones 15 de marzo 2021)

6. Las infestaciones inducidas artificialmente pueden ser superpuestas a la infestación natural para garantizar una mejor carga parasitaria. Tienen además la ventaja de poder incluir nematodos de especies menos comunes y garantizar la buena presencia de las formas inmaduras.

#### 1.6.- Prueba controlada con animales infestados artificialmente

1. Para pruebas con infestación artificial, se sugiere utilizar la siguiente tabla para establecer la dosis mínima de larvas infectantes por especie:

*Tabla 1:* Número de L3 viables utilizadas para producir infecciones en bovinos, ovinos o caprinos, con fines de evaluación de agentes anti-helmínticos.

#### Bovinos

<i>Haemonchus placei</i>	5000-10000
<i>Ostertagia ostertagi</i>	10000-20000
<i>Trichostrongylus axei</i>	10000-15000
<i>Cooperia oncophora</i>	10000-15000
<i>Cooperia pectinata</i>	10000-15000
<i>Cooperia punctata</i>	10000-15000
<i>Nematodirus spathiger</i>	3000-6000
<i>Nematodirus helvetianus</i>	3000-6000
<i>Bunostomum phlebotomum</i>	1000
<i>Oesophagostomum radiatum / O. venulosum</i>	1000-2500
<i>Chabertia ovina</i>	1000
<i>Strongyloides papillosus</i>	200000

#### Ovinos/Caprinos

<i>Haemonchus contortus</i>	2500-4000
<i>Teladorsagia circumcincta</i>	5000-10000
<i>Trichostrongylus axei</i>	3000-6000
<i>Trichostrongylus colubriformis + T. vitrinus</i>	3000-6000

<i>Cooperia curticei</i>	3000-6000
<i>Nematodirus spp.</i>	3000-6000
<i>Oesophagostomum columbianum</i>	800
<i>Oesophagostomum venulosum</i>	1000
<i>Bunostomum trigonocephalum</i> (subcutaneo)	1000
<i>Strongyloides papillosus</i> (subcutaneo)	80000
<i>Chabertia ovina</i>	800
<i>Gaigeria pachyscelis</i> (cutaneo)	400

2. Tiempo de tratamiento para determinar la eficacia contra varios estadíos de parásitos en infecciones inducidas artificialmente

a. Adultos

Para la evaluación de la eficacia de drogas contra nematodos adultos en infecciones artificialmente inducidas, el tratamiento no debe ser efectuado antes de 21 a 28 días después de la infección, excepto para *Strongyloides*, *Oesophagostomum* spp y *Bunostomum* spp. El intervalo de tiempo para estos géneros debe ser 14-16, 35-41 y 52-56 días, respectivamente.

b. 1.6.1.2.- Larvas de cuarto estadío

Para evaluar un producto contra larvas de cuarto estadío (L4) en infecciones artificialmente inducidas, el tratamiento debe realizarse respetando los siguientes plazos después de la inoculación del material infectante: 3-4 días para *Strongyloides*; 5-6 días para *Haemonchus*, *Ostertagia*, *Trichostrongylus*, y *Cooperia*; 8-10 días para *Nematodirus*; y 15-17 días para *Oesophagostomum*. Luego del tratamiento, los parásitos restantes en los animales tratados y controles, podrán ser dejados para que maduren, lo que facilitará su recolección durante la necropsia

c. 1.6.1.3.- Larvas de tercer estadío

El tratamiento debe realizarse 2 días después de la infección artificial de los animales para todos los parásitos, excepto *Haemonchus*, que debe tratarse durante el 1º día. La indicación de uso contra vermes inmaduros debe ser tan exacta como sea posible. Debe referirse al estadío de desarrollo específico del parásito durante el tratamiento. El término general "inmaduro" es aceptable, dado que cubre varios estadíos diferentes del ciclo de vida que a veces no pueden reconocerse. Para establecer normas para estadíos específicos de infecciones inmaduras serán necesarios datos similares a los requeridos para helmintos maduros.

**1.7.- Prueba contra larvas inhibidas (Pre tipo II) del género *Ostertagia***

1. Para incluir en los rótulos la eficacia contra larvas de 4º estadío hipobióticas o inhibidas de *Ostertagia*, debe seleccionarse un número mínimo de 6 bovinos por tratamiento, con presencia de larvas inhibidas, fenómeno comprobado al final de la prueba, por el hallazgo de estas formas en las necropsias de los controles.



2. En el hemisferio sur se trabajará con animales con infestación natural. Es recomendable que los animales seleccionados para la prueba sean confinados para asegurar la no exposición adicional a larvas infectantes de *Ostertagia*. En caso de no ser posible el confinamiento, el riesgo de reinfección da lugar a que la prueba pueda ser inválida y deba ser repetida. Los animales serán tratados, manteniéndose un grupo Control. El sacrificio se hará 14 días después del tratamiento. Debe examinarse el abomaso para determinar la presencia de larvas de *Ostertagia* de 4º estadío inhibidas. Los análisis deben incluir la digestión del órgano o su incubación en solución salina.
3. En el caso del hemisferio norte se podrá trabajar en pruebas con animales con infestación artificial. En la carga del inóculo, se preferirá el uso de larvas de no más de 7-10 días para maximizar su entrada en hipobiosis, mantenidas a temperatura correcta de 4ºC. La metodología de cultivo, determinación del número de L3 por ml y demás, son de procedimiento standard. La dosis de inóculo (10-20 ml) expresará el número de L3 por especie y por ml de suspensión.

#### 1.8 - Consideraciones para ensayos frente a nematodos pulmonares

1. Los ensayos para determinar la dosis y confirmación de la misma frente a *Dictyocaulus viviparus* y *Dictyocaulus filaria* pueden ser realizadas en forma conjunta con los de los parásitos Gastrointestinales. Los ensayos frente a *Protostrongylus rufescens*, *Muellerius*, *Cystocaulus* y *Neostongylus* spp se realizan frente a infecciones naturales. Se identifican los animales que albergan parásitos pulmonares mediante las técnicas de recuperación larvaria de Baermann.
2. Para las infecciones experimentales de *Dictyocaulus* spp., deben usarse 1500 – 3000 ó 25 L<sub>3</sub> kg<sup>-1</sup> peso vivo. Pueden administrarse en un inóculo tanto mono- como multi-específico conjuntamente con nematodos gastrointestinales. *Dictyocaulus* spp puede ser administrado conjuntamente con nematodos gastrointestinales en el inóculo de “goteo” para determinar la eficacia del producto frente a L3 y L<sub>4</sub>. (World Association for the Advancement of Veterinary Parasitology (W.A.A.V.P.) second edition of guidelines for evaluating the efficacy of anthelmintics in ruminants (bovine, ovine, caprine) I.B. Wood, N.K. Amaral, K. Bairden, J.L. Duncan, T. Kassai, J.B. Malone, Jr., J.A. Pankavich, R.K. Reinecke, O. Slocumbe S.M. Taylor ~, J. Vercruyse, Veterinary Parasitology 58 (1995) 181-213 punto 5.2.7).
3. Programa de tratamiento y necropsia
  - a. Para determinar la eficacia de un producto contra L3, L<sub>4</sub> y adultos de especies de *Dictyocaulus*, usando una infección inducida única, los animales deberán ser tratados en los días 2, 3 a 5 y día 24 después de la infestación respectivamente. Las necropsias se realizarán 4-7 días post-tratamiento para la infección con adultos y 24 días (post-preparación) para las larvalas.
  - b. Métodos de necropsia: Para *Dictyocaulus* y *Protostrongylus* en el lumen bronquial, se corta la tráquea y bronquios de los lóbulos diafragmáticos hasta las ramas finas terminales del árbol bronquial. Los nematodos pulmonares se recolectan y cuentan o son fijados en formol 10% para examen posterior. Los pulmones son cortados en cubos de 2 cm x 2cm y colocados en un recipiente con solución salina durante 1 – 2 h o a 40ºC durante 3 – 4 h. Se deberá tener cuidado de sumergir el tejido pulmonar



flotante en la solución salina. Luego de la remoción de los cubos, el líquido de lavado es tamizado y los parásitos contados. Es innecesario el examen de las muestras homogéneas de tejido pulmonar dado que contienen menos del 1% de la carga parasitaria. Los parásitos deben ser conservados en formol 10% en el caso de no poder ser contados de inmediato.

- c. El método de la perfusión es una alternativa válida. Se hace circular agua de la llave por el pulmón por medio de una cánula introducida en la arteria pulmonar. Todos los estadíos parasitarios son expulsados por la tráquea, juntados y contados. El método es especialmente útil para recuperar todos los estadíos de *Dictyocaulus* spp.
  - d. En el caso de *Muellerius* y *Cystocaulus* que son difíciles de separar de los nódulos, abordar un nódulo en profundidad y extraer una gota de líquido bronquial mediante una moderada presión. Colocar parte de este líquido extraído en un portaobjeto, agregar unas pocas gotas de solución salina, mezclar, colocar un cubreobjeto y examinar al microscopio para huevos y larvas, indicativos de adultos viables en el parénquima pulmonar. Los ejemplares adultos pueden ser contados mediante el corte en pequeños trozos del total de tejido de los nódulos y la búsqueda de los parásitos bajo una lupa estereoscópica. Los parásitos adultos pueden estar encerrados en el pulmón en pequeños “nudos parasitarios”, de localización mayoritariamente subpleural. Estos parásitos son inactivos sexualmente y no deberán ser usados en la evaluación del potencial antiparasitario pulmonar de un producto.
4. Criterio de eficacia
- a. Para la determinación y confirmación de dosis de *Dictyocaulus* spp., la eficacia es calculada mediante la fórmula indicada en el punto 1.3. Según los criterios establecidos en el punto 1.4. Debe resultar en diferencias estadísticas significativas en las cargas parasitarias entre animales tratados y controles. En los ensayos clínicos, la eficacia es medida por las diferencias en los conteos de L1 realizados en 3 días consecutivos, comenzando desde los 4 – 7 días post-tratamiento.
  - b. Con *Muellerius* y *Cystocaulus*, la evaluación es difícil por cuanto los conteos totales de parásitos son imposibles de realizar. Es factible comparar las medias de L1 por gramo de materia fecal pre- y post-tratamiento. Sin embargo, las L1 generalmente son menos susceptibles al tratamiento antiparasitario que los adultos, haciendo frecuentemente necesario dos tratamientos con una semana de intervalo, para alcanzar el control adecuado. Es posible que continúe la eliminación de larvas y la eficacia puede ser evaluada durante 3 semanas siguientes al segundo tratamiento. Los conteos de larvas deben ser repetidos por lo menos tres veces en el término de una semana. A veces el tratamiento trae aparejada una reducción transitoria de producción de huevos y esta posibilidad puede ser determinada mediante el examen de materia fecal 2-4 semanas después del mismo.

## 2.- PRUEBA CONTRA CESTODES Y TREMATODES

### 2.1.- CESTODES

1. Los animales destinados a pruebas de eficacia contra *Moniezia* serán considerados infectados al constatarse la presencia de huevos o segmentos en las heces. Cada animal servirá como su propio control.
2. El grupo de tratamiento deberá formarse con por lo menos veinticinco animales. Entre el tratamiento y la necropsia debe transcurrir un período de 12 días, para permitir el crecimiento, y consecuentemente facilitar la recolección e identificación de los escólices no removidos por la acción del medicamento. Solamente estróbilos con escólices o cuellos deben ser contados en la necropsia. La eficacia se analizará estadísticamente comparando el número de segmentos y cabezas con escólices eliminadas en animales tratados frente a los hallados en la necropsia en el mismo animal.

### 2.2.- TREMATODES

1. Para la indicación de un fasciolicida contra las diferentes formas de *Fasciola hepatica* deberán presentarse pruebas con infecciones inducidas con 400 metacercarias en bovinos de una edad entre 12 a 18 meses y 200 metacercarias en ovinos de más de un año de edad. La cantidad de animales por grupo deberá ser como mínimo 6. Estas experiencias deberán demostrar una eficacia contra los parásitos en las siguientes semanas a partir de la infestación:

**Inmaduros jóvenes:** 1-4 semanas, migración en el parénquima

**Inmaduros tardíos:** 6-8 semanas, pre-patente en los conductos biliares

**Maduros:** Según especie: bovino >10 y ovino > 8. en los conductos biliares

2. La realización de pruebas de eficacia contra *F. hepatica* de edad inferior a 4 semanas podrá ser acordado entre el laboratorio interesado y la entidad regulatoria
3. Para la evaluación de eficacia contra formas adultas de *F. hepatica* también podrán ser utilizadas infestaciones naturales. Los criterios de inclusión de animales experimentales se basarán en la determinación de huevos en materia fecal
4. El momento de la necropsia para evaluación de la eficacia contra las formas maduras va de 1 a-3 semanas a partir del tratamiento, dependiendo de la farmacocinética del principio activo utilizado. Para las formas inmaduras, la necropsia deberá ser realizada en un período mayor a las 9 semanas post infestación, para que los trematodos puedan ser más fácilmente identificados y contados.
5. En la necropsia, la vesícula biliar y el hígado deben examinarse en busca de trematodos vivos y muertos. La bilis también puede examinarse en busca de huevos de trematodos.
  - Durante la necropsia se extrae el hígado con 10 cm de duodeno.
  - Se debe incidir la vesícula biliar y los conductos biliares, continuando la incisión a lo largo de los conductos biliares grandes y pequeños y las venas hepáticas en búsqueda de trematodos los cuales son colectados en una caja de Petri.

- Posteriormente el hígado se corta en finas láminas de 0,5 a 1,0 cm de ancho y se sumerge en agua o solución salina tibia (0,85% NaCl) a temperatura ambiente. Se ejerce presión para extraer del parénquima trematodos enteros o partes.
- Los trematodos que migran a la solución se eliminan de los cortes de tejido y se recuperan mediante el uso de un tamiz.
- Las láminas del parénquima pueden permanecer entre 2 a 10 horas más en el agua o en solución salina tibia para recuperar más Fasciola.
- Para facilitar la observación de estadios muy juveniles se recomienda lavar por sedimentación, eliminando el sobrenadante. La observación se debe realizar con aumento de 4X.
- Los parásitos deben transferirse a placas de Petri llenas de solución salina y se examinan en busca de vitalidad y apariencia.
- La viabilidad de los trematodos se determina por movilidad, color e integridad del tegumento externo (ausencia de necrosis).
- Solo se cuentan trematodos o sus partes que tengan ventosa oral.
- Para la determinación de los distintos estadios pueden medirse los parásitos utilizando la tabla de longitudes propuesta por Boray (Boray, 1969).

Edad (semanas)	Variación de la longitud (mm)	Longitud Promedio (mm)
4	1 - 3.5	2.38
6	1.5 - 6	4.39
8	1.5 -11.5	5.18
10	2.8 - 16	7.62
14	2.5 - 25	15.43

## 6. Criterio de eficacia:

La eficacia será evaluada de acuerdo al siguiente criterio:

- Altamente eficaz > 98%
- Eficaz 90-98%
- Ayuda en el control 80-89%
- Insuficientemente activo < 80% (no registrable)

Ayuda en el control sólo se acepta para antiparasitarios efectivos para un género y que son marginalmente eficaces para otro.

En pruebas de titulación y confirmación de dosis, la eficacia es determinada comparándose el número de vermes vivos en los animales tratados con el encontrado en los controles. La diferencia debe ser significativa, no obstante, cuando se pretenda evaluar en condiciones clínicas diversas, la eficacia será determinada comparándose los recuentos de huevos en las heces de animales tratados y controles realizadas hasta 7 días antes o en el día del tratamiento. Con las efectuadas 3 muestras durante los días 7, 14 y 21 días post tratamiento. La reducción debe ser >90%

- Para drogas nuevas o nuevas formulaciones, de acuerdo a la definición de la Guía Camevet, se exigirá prueba de acuerdo a protocolo con necropsias.
- Para drogas conocidas, en formulaciones conocidas y con apoyo bibliográfico abundante y coincidente, se aceptará prueba de campo donde se mida eficacia sobre adultos, a través de la presencia de huevos en materia fecal.
- Partiendo de animales positivos a huevos de *Fasciola* en materia fecal, se evaluará la evolución post-tratamiento a los 7, 14 y 21 días en forma individual, en comparación a controles sin tratamiento.
- Se sugiere grupos de 20 animales tratados y 20 controles.
- El método de diagnóstico a utilizar puede ser cualquiera de los usados para estos fines. (sedimentación simple, o sedimentación rápida).

### 3.- PRUEBAS CLÍNICAS DE CAMPO PARA PRODUCTOS INNOVADORES

1. Las pruebas clínicas de campo son realizadas básicamente, para proveer evaluaciones sobre, formulaciones novedosas o indicaciones adicionales, y para experimentar la seguridad del producto cuando se aplica en condiciones clínicas diversas
2. Los animales deben ser tratados con la formulación definitiva del producto a ser comercializado, la dosis y la vía de administración indicadas. Frecuentemente, en este tipo de experimento, se determina la eficacia clínica antiparasitaria por el recuento de huevos en las heces y complementariamente por la distribución de géneros parasitarios presentes obtenidos mediante coprocultivo. Por lo menos debe hacerse una evaluación fecal antes del tratamiento y 3 veces después del mismo, por ejemplo: 7, 14 y 21 días. El examen de heces en las pruebas para *F. hepatica* debe efectuarse 21 días después del tratamiento. Deben incluirse en la experiencia un mínimo de 10% de animales controles no tratados. Estos animales deben ser manejados de la misma forma que los animales tratados. Los estudios de campo deben replicarse en diferentes ubicaciones geográficas y en diferentes tipos de animales o producciones que representen las condiciones de uso para la indicación que se persigue. El protocolo debe indicar el número de unidades experimentales por tratamiento, grupo (tamaño de la muestra), describir asignación (proporción) a los grupos de tratamiento. Se sugiere que el grupo de tratamiento sea, como mínimo de 100 animales, pero se podrán presentar ensayos con menos número de animales siempre que esté debida y detalladamente justificado el tamaño del número de animales por grupo experimental. Deben obtenerse datos de por lo menos 100 animales tratados en cada una de dos áreas diferentes. En caso de que sean utilizadas más de dos áreas, puede disminuirse el número de animales en cada área. Con todo, se recomienda obtener datos de un total agregado de por lo menos 200 animales tratados. Cualquiera de las técnicas de recuento convencionalmente usada será aceptada, siempre que se mantenga la misma técnica durante todo el experimento. El método usado debe ser descrito juntamente con los otros datos.
3. Los animales que murieran durante cualquier fase de las pruebas deberán ser sometidos a necropsia y deberá presentarse un informe completo.

#### 4.- EFICACIA DE PRODUCTOS DE ACCIÓN PROLONGADA

1. Una determinada formulación de un antiparasitario es considerada de acción prolongada cuando en comparación con otra formulación convencional con el mismo principio activo, mantuviere eficacia terapéutica superior al 90 %, por un período de tiempo que abarque al menos un ciclo parasitario para el género y especie de que se trate
2. La acción prolongada del antiparasitario debe ser comprobada con referencias bibliográficas oficiales o científicas internacionalmente reconocidas o por experimentación propia o en institutos de investigación reconocidos llevada a cabo con metodología científica aceptada. Incluirá ensayos de eficacia controlada con protocolos aprobados previamente, en animales con infestación natural o inducida, donde los resultados expresarán el número de parásitos hallados en la necropsia en grupos tratados y no-tratados en períodos de tiempos determinados (semanas).
3. El siguiente cuadro detalla los días de tratamiento previos a la infestación con un cultivo mixto de no menos de 60.000 L3 infestantes, en terneros menores de un año de edad, de un mismo sexo y raza, alojados en boxes individuales, en un número mínimo de 6 para cada grupo.

Grupos	Días previos a la infestación							
	42	35	28	21	14	7	0	
I	T							X
II		T						X
III			T					X
IV				T				X
V					T			X
VI						T		X
VII (control)								X

Referencias: X: infestación experimental; T: tratamiento

Necropsias: Días 23 a 25 post- infección

4. Alternativamente, se puede usar un esquema de infestación escalonada posterior a un tratamiento único

Grupos	Trat.	Días posteriores al tratamiento					
	0	7	14	21	28	35	42
I	T	X	-	-	-	-	-

II	T	-	X	-	-	-	-
III	T	-	-	X	-	-	-
IV	T	-	-	-	X	-	-
V	T	-	-	-	-	X	-
VI	T	-	-	-	-	-	X
VII (control)	-	-	-	-	-	-	X

Referencias: X: infestación experimental; T: tratamiento

Necropsias: Días 23 a 25 luego de la última inoculación de larvas

5. También puede realizarse un ensayo con parasitación natural, trabajando sobre pasturas altamente contaminadas (conteos de HPG promedios por encima de 500 en ovinos y 300 en bovinos), con los géneros de nematodos más importantes. En ellas se desarrollará un desafío continuo de larvas. En el día 0 deberán tratarse 30 terneros libres de parásitos con el producto en ensayo. Los mencionados terneros serán liberados a la pastura contaminada junto con otros 30 terneros comparables no tratados. Los días 7 y 14 se realizará la necropsia de 6 animales tratados y 6 controles. Se comparará el número de larvas y vermes adultos detectados en ambos grupos para obtener la persistencia a los 7 y 14 días. A los días 21, 28 y 35 se deberá realizar el recuento de huevos y larvas en heces y realizar la necropsia de 6 animales tratados y 6 controles cada vez para comparar los recuentos de larvas y vermes adultos para determinar la persistencia en los días 21, 28 y 35 respectivamente.
6. Los protocolos propuestos deberán ajustarse en lo que se refiere a la duración del estudio para adecuarlos a la fórmula que se propone. Es decir, si se propone una fórmula con un poder residual de 28 días, no es necesario, ni adecuado realizar la determinación hasta los 42 días.
7. La recolección y conteo de todos los estadios adultos y larvarios de abomaso, intestinos (grueso y delgado), y pulmón, se hará siguiendo metodología standard. (Eddi et al, INTA. Castelar, 1993).
8. Se considerará válido un período de eficacia determinado, cuando la reducción de parásitos adultos, con respecto a los controles sea igual o mayor al 90% (efectivo) y 98% o superior (altamente efectivo) (Ítem 1.4 – Párrafo 34).
9. El uso de la denominación larga acción, acción prolongada, o acción profiláctica para productos antiparasitarios, podrá ser solicitado por las firmas registrantes luego de dar cumplimiento a lo dispuesto en el párrafo 6 del presente capítulo.
10. Es recomendable llevar adelante un ensayo como el descripto en el presente capítulo para que sea aceptada la indicación en rótulos del producto como LA para cada género parasitario género parasitario que se desee incluir.

## 5.- DISPOSICIONES GENERALES.

1. Para productos nuevos, cuyas características y mecanismo de acción impliquen una nueva metodología de ensayo y evaluación, y que por consiguiente no estén contenidas en este reglamento, se aceptará la metodología propuesta por el propietario de la molécula, luego del análisis y evaluación por parte del organismo oficial de registro.
2. Cuando las formulaciones de los productos antiparasitarios que tengan indicaciones de uso incluidas en la presente reglamentación presentaren alguna innovación técnica, o contengan principios activos sobre los cuales no haya suficiente información bibliográfica, las pruebas de eficacia obligatoria deberán ser avaladas por técnicos pertenecientes a instituciones reconocidas por el órgano oficial de registro.
3. Para que un producto sea aceptado para registro, es necesario que sea eficaz al menos para un género parasitario. Solo en tal caso es aceptable incluir en rótulos que el producto ayuda en el control en otros géneros, cuando tiene una eficacia superior a 80% pero inferior a 90% para los mismos
4. En el caso de formulaciones conocidas internacionalmente, incluyendo aquellas de acción prolongada, y que contengan principios activos ampliamente estudiados, y con resultados publicados en la bibliografía, solamente será obligatorio la realización de pruebas de reducción de HPG con infestación natural, cuyos protocolos hayan sido previamente evaluados y aprobados por el organismo oficial de registro, el cual deberá ser informado con una anticipación mínima de 15 días de: a) fecha en que se iniciará la realización de la prueba; b) lugar en que será realizada la prueba; y c) datos del patrocinador, monitor e investigador, responsable. El Anexo I incluye un protocolo que se sugiere para productos indicados para Nematodos.
5. El desarrollo de resistencia de parásitos a distintos principios activos debe ser tenido en cuenta, pero no debe ser un impedimento para el registro de productos que continúan siendo eficaces contra cepas susceptibles. Por este motivo, el resultado de un ensayo en que la eficacia clínica no alcanzó los valores esperados no debe ser determinante para rechazar el registro de una formulación, permitiéndose la realización de más ensayos con el mismo producto, utilizando el mismo diseño experimental. El protocolo sugerido en el Anexo I puede ser utilizado para la evaluación de resistencia a los antiparasitarios.
6. En función de la aparición de resistencia de parásitos a distintos principios activos, se ha demostrado en muchos casos, sobre todo para ovinos, que existen combinaciones de antiparasitarios que permiten obtener productos eficaces para el tratamiento de cepas resistentes usando principios activos que, cuando son aplicados por separado, no resultan en una herramienta de control eficaz. Para este tipo de productos se incluye un protocolo sugerido en el Anexo II

## 6.- PRUEBA DE EFICACIA PARA ANTICOCCIDIANOS

### 6.1 Introducción

Dado el rápido desarrollo endógeno de la mayoría de los coccidios, por lo general, sólo es posible lograr un control efectivo mediante tratamiento durante el período pre-patente (metafilaxis) o antes de resultar aparentes los signos clínicos. Esto constituye la lógica para el diseño de la mayoría de los

estudios de eficacia porque el curso de la infección es predecible en base al conocimiento de especies de coccidios particulares y la situación epidemiológica específica en un establecimiento.

Pero es importante señalar que, en condiciones de campo, a menudo los animales no son tratados hasta la aparición de signos clínicos. Por lo tanto, la evaluación de productos anticoccidiales en mamíferos debe incluir estudios en animales que a menudo no son tratados hasta el desarrollo de signos clínicos, para reproducir lo que ocurre bajo condiciones a campo.

Se aconseja investigar la situación de un establecimiento particular antes de planificar un estudio para asegurar la aplicación del programa de tratamiento óptimo bajo las condiciones imperantes. Entender la epidemiología de coccidiosis, y las diferencias y similitudes entre las especies de coccidios, y las diferentes condiciones en términos epidemiológicos son clave para abordar pruebas de eficacia en distintas especies huésped de esta parasitosis.

Las especies de coccidios patógenos más frecuentes en bovinos y ovinos se mencionan en la tabla siguiente

**Tabla 1**

Especies patogénicas a ser incluidas en ensayos de eficacia para coccidios indicados para bovinos u ovinos.

Espeie objetivo	Espeie de coccidio patogénico	Otras especies de coccidios
Ganado vacuno	<i>E. bovis</i> , <i>E. zuernii</i> , <i>E. alabamensis</i> (en pastura) <i>Cr. parvum</i> (ganado joven)	<i>E. auburnensis</i> , <i>E. brasiliensis</i> (syn. <i>E. boehmi</i> ), <i>E. bukidnonensis</i> , <i>E. canadensis</i> , <i>E. cylindrica</i> , <i>E. ellipsoidalis</i> , <i>E. pellita</i> , <i>E. subsphaerica</i> , <i>E. wyomingensis</i> ; <i>Cr. bovis</i> , <i>Cr. andersoni</i> , <i>Cr. Ryanae</i>
Ovejas	<i>E. ovinoidalis</i> , <i>E. crandallis</i>	<i>E. ahsata</i> , <i>E. bakuensis</i> , <i>E. faurei</i> , <i>E. granulosa</i> , <i>E. intricata</i> , <i>E. marsica</i> , <i>E. pallida</i> , <i>E. parva</i> , <i>E. weybrigensis</i> ; <i>Cr. parvum</i>

## 6.2.- Animales diseño de grupos y lineamientos de protocolos

1. En los ensayos de eficacia de anticoccidianos en bovinos se emplearán no menos dos grupos de animales clínicamente sanos. En el caso de bovinos, en estudios de infestación artificial es preferible usar animales muy jóvenes, de menos de 2 meses de edad provenientes de establecimientos bien caracterizados, de modo de excluir una exposición previa a la infección deseada.



2. Debido a los períodos pre-patentes prolongados (> 18 días) de *E. bovis* y *E. zuernii*, es posible que los terneros de esta edad no hayan completado los períodos de pre-patencia y patencia. De modo que, si estuvieron expuestos a una infección a campo antes de ser colocados en establos en la unidad experimental, la excreción de ooquistas será evidente antes de que se prevea la aparición de ooquistas resultantes de la infección experimental. Estos animales deben ser excluidos del estudio.
3. El tamaño del grupo depende de los efectos esperados del tratamiento. Mayormente, se usan 6–16 terneros por grupo.
4. Para la infección experimental debe tenerse en cuenta que La virulencia varía entre distintas cepas incluso de la misma *Eimeria* sp., por ende, las dosis apropiadas descritas varían de 50.000 a 500.000 ooquistas esporulados de *E. bovis* (Miner and Jensen, 1976; Stockdale et al., 1982; Daugschies et al., 1998; Mundt et al., 2003a; Jonsson et al., 2011), y de 70.000 a 300.000 ooquistas esporulados de *E. zuernii* por animal (Niilo, 1969; Miner and Jensen, 1976; Mundt et al., 2005a; Bangoura and Daugschies, 2007; Jonsson et al., 2011). Para *E. alabamensis*, las infecciones experimentales deben ser dosificadas a tasas mucho más altas para inducir coccidiosis clínica; por ejemplo: se han realizado ensayos con 10–400×10<sup>6</sup> ooquistas por ternero (Hooshmand-Rad et al., 1994). La inoculación de los ooquistas se realiza individualmente por aplicación oral.
5. Para estudios de campo, la edad de los animales es variable, porque la dinámica y la epidemiología de la coccidiosis varía de un establecimiento a otro. Es recomendable que antes del inicio del estudio se desarrollen estudios clínicos y monitoreo parasitológico (idealmente cubriendo varios ciclos) para proveer datos adecuados para el diseño del estudio. Al menos 30% del grupo etario de ganado vacuno afectado debe presentar excreción de ooquistas dentro de un plazo de tiempo definido (no mayor que el período de estudio programado), y signos clínicos (diarrea). No obstante, el curso de la coccidiosis varía enormemente dentro de una manada entre las secuencias de cría dependiendo de la estación, enfermedades concomitantes, y otros factores; por consiguiente, puede suceder que la situación durante el período de estudio se desvíe de las expectativas emanadas del examen previo. Los tamaños de grupo pueden ser significativamente mayores que en los estudios experimentales, ya que múltiples factores, a menudo incontrolables, pueden generar una variabilidad considerable en situaciones a campo. Por ejemplo, la ingesta pareja de dosis bajas de ooquistas desde el entorno puede tener un impacto sobre la eficacia medible. La disponibilidad de suficientes animales de estudio de la misma edad es un factor limitante para la inclusión de establecimientos más pequeños. El grupo control no tratado se conformará de la misma forma.
6. En el caso de ovinos y caprinos, se empleará un grupo de animales jóvenes amamantando y otro destetado, en el mismo número indicado para bovinos. En todo caso, las ovejas no deben tener más de 3 meses de edad, y todos los estudios se deben realizar en un establecimiento correctamente caracterizado para presencia de coccidios. Por lo tanto, idealmente se recomienda el monitoreo clínico y parasitológico durante más de un ciclo de parición antes de iniciar un estudio. Los estudios con corderos infectados experimentalmente con especies *Eimeria* son laboriosos y requieren instalaciones especiales. Según lo sugerido en los Lineamientos sobre Técnicas de Investigación de Coccidiosis (“Guidelines on Techniques in Coccidiosis Research”) en 1995 (Taylor et al.,



1995), los corderos pueden ser criados bajo condiciones libres de coccidios antes de su infección ya que se cree que los corderos muy jóvenes tienen una resistencia natural a la infección (Gregory and Catchpole, 1989). Para este tipo de estudio, los corderos son quitados de sus madres al nacer y antes de amamantar para impedir contaminación y transmisión de anticuerpos maternos. Se recomienda usar corderos saludables para los estudios, que no hayan tenido contacto previo alguno con la *Eimeria* sp. a ser estudiada. Para la infección experimental se debe tener en cuenta la siguiente tabla

Dosis infectivas para realizar pasajes, y tiempo de recolección de ooquistes después de infección para *Eimeria* spp. ovina

Especie	Dosis de ooquistes por animal	Tiempo después de inoculación de ooquistes para recolección de heces (días)
<i>E. ahsata</i>	10.000	23–27
<i>E. bakuensis</i>	10.000	23–27
<i>E. crandallis</i>	500	18–22
<i>E. faurei</i>	10.000	15–19
<i>E. granulosa</i>	?	?
<i>E. intricata</i>	?	?
<i>E. marsica</i>	10.000	16–20
<i>E. ovinoidalis</i>	250	15–19
<i>E. pallida</i>	?	?
<i>E. parva</i>	5000	12–16
<i>E. weybridgeensis</i>	5000	25–29

7. El diseño de grupo siempre debe comprender grupos de control infectados tratados con placebo. Además, se puede incluir un grupo de animales tratado con un medicamento de referencia disponible en el mercado (grupo de control positivo) para evaluar la eficacia de la sustancia o material de prueba según normas de prueba establecidas para aves de corral (Holdsworth et al., 2004).

### 6.3.- Examen coprológico

1. se requiere la determinación cuantitativa de ooquistes de *Eimeria* spp. para cada animal incluido en el estudio. Para ello, comúnmente se aplica el método de recuento McMaster. El límite de sensibilidad es tan bajo como 34–67 OPG, dependiendo del número de cámaras de recuento leídas por muestra, y puede ser reducido cuando se adapta el método de recuento McMaster. Se definió como relevante un valor umbral de 500 OPG de *Eimeria* spp. patogénicos (*E. bovis* y/o *E. zuernii*) en función de causar enfermedad clínica a nivel de manada.

*Eimeria* spp. de ganado bovino (Daugschies and Najdrowski, 2005; Tenter, 2006).

Especie	Forma	Tamaño (μm)	Micropilo	Casquete polar	Capa exterior	Ooquiste r.b.	Esporocisto r.b.	Cuerpos de Stieda
<i>E. brasiliensis</i>	Elíptica	33–43×24–30	+	+	Bicapa. Marronácea, a veces con placas	-	+	+
<i>E. auburnensis</i>	Ovoide alargado	32–46×20–25	+	-	Bicapa, granulada	-	+	+
<i>E. bovis</i>	Ovoide	23–34×17–23	+	-	Bicapa, naranja	-	+	+
<i>E. ellipsoidalis</i>	elíptica	20–26×13–17	+	-	Delgada, oscura	-	+	+
<i>E. wyomingensis</i>	ovoide	37–45×26–31	+	(distintivo)	-	Unicapa, marronácea	-	+
<i>E. pellita</i>	Ovoide	36–41×26–30	+	-	Gruesa, marrón, con protuberancias	-	+	+
<i>E. bukidnonesis</i>	Forma de pera	47–50×33–38	+	-	Bicapa, con rayas radiales	-	-	-
<i>E. canadanensis</i>	Ovoide	28–37×20–27	+	-		-	+	n.d.
<i>E. zuernii</i>	Subesférica	15–22×13–18	-	-	Unicapa	-	+	+, muy pequeños
<i>E. cylindrica</i>	Elíptica alargada	16–27×12–15	-	-	Unicapa, incolora	-	+	-
<i>E. alabamensis</i>	ovoide	13–24×11–16	-	-	Bicapa	-	-	+

<i>E. subspherica</i>	Redonda, subesférica	9–14×8–13	-	-	Unicapa, incolora	-	-	+
<i>E. illinoiensis</i>	Elíptica, ovoide	24–29×19–22	-	-	Unicapa, incolora	n.d.	n.d.	n.d.

r.b.: cuerpo residual; n.d.: no descrito.

*Eimeria* spp. de ovejas (Tenter, 2006).

Especie	Forma	Tamaño (μm)	Micropilo	Casquete polar	Capa exterior	Ooquiste r.b.	Esporocisto r.b.	Cuerpos de Stieda
<i>E. bakuensis</i>	Elíptica	23–36×15–24	+	+	Bicapa.	-	+	+
<i>E. intricata</i>	Elíptica	40–56×30–41	+	+	Marrón oscuro	-	+	+
<i>E. weybridgensis</i>	Ovoide alargada	17–30×14–19	+	+	Bicapa	-	-	-
<i>E. ahsata</i>	Ovoide	30–39×19–30	+	+(distintivo)	Bicapa	-	+	-
<i>E. crandallis</i>	Redonda	17–23×17–22	+	+	amarillenta	-	+	n.d.
<i>E. granulosa</i>	Forma de urna	22–35×17–25	+	+(distintivo)	Bicapa, marronáceo, a veces con placas	-	+	+
<i>E. faurei</i>	Ovoide	22–33×19–24	+	-	Bicapa	-	-	+
<i>E. pallida</i>	Ovalada	12–20×8–15	+	-	Bicapa	-	+	-
<i>E. parva</i>	redonda	13–23×10–19	-	-	Bicapa	-	+	-
<i>E. ovinoidalis</i>	ovalada	17–25×13–20	-	-	Bicapa	-	+	-
<i>E. marsica</i>	Elíptica	15–22×11–14	+	+	Bicapa	-	+	+

r.b.: cuerpo residual; n.d.: no descrito.

Durante el estudio se deben tomar muestras de heces varias veces para evaluar los principales parámetros: excreción de ooquistes y evaluar la calidad de las heces (FS, puntaje de heces de la expresión en inglés).

El muestra de heces de los animales se debe realizar individualmente (desde el recto) al menos dos veces por semana durante la pre-patencia para excluir infección accidental. Puede ser razonable realizar un diagnóstico cualitativo que incluya la identificación de especies, de corresponder, durante la semana previa al inicio de la



patencia. Comenzando en una etapa tardía de la patencia - es decir, para *E. alabamensis* sería desde cerca del 5to día post infección (dpi), y para *E. bovis* y *E. zuernii* desde el día 14 dpi en adelante, los animales deben ser muestreados una vez por día hasta el inicio de la excreción de ooquistas. Posteriormente, el muestreo de heces se debe realizar varias veces al día hasta el final de la patencia para maximizar la cantidad de heces con ooquistas recolectada para separación de ooquistas por purificación, o bien se pueden recolectar heces totales de terneros mantenidos en cajones individuales o jaulas metabólicas durante este período. La excreción de ooquistas (OPG) se puede determinar dentro de los días subsiguientes si las heces son almacenadas adecuadamente. Se puede aplicar un método McMaster modificado para cálculo de OPG (. Los recuentos se deben realizar por separado al menos para cada especie objetivo

La FS debe ser evaluada inmediatamente después del muestreo rectal. La intervención de diferentes investigadores en la asignación del puntaje por heces, por ejemplo, en estudios multicéntricos, puede sesgar la confiabilidad del FS asignado. Por ende, es necesario definir una clave de puntaje no ambigua y comprensible para el puntaje asignado a heces, y entrenar el personal involucrado de manera acorde.

#### 6.4. Demostración de la eficacia

1. Como regla general, tanto en los ensayos experimentales como en las pruebas a campo, se deben evaluar los siguientes parámetros entre los grupos de estudio:
  - a. Excreción de ooquistas
    - i. animales que excretan ooquistas susceptibles de recuento por método McMaster al menos una vez (calculado como el porcentaje de animales disponibles para los grupos respectivos);
    - ii. número de días de excreción (calculado como porcentaje de todos los días de muestreo para el grupo respectivo);
    - iii. media aritmética, media geométrica y mediana de excreción de ooquistas por grupo por día, y media geométrica del área debajo de la curva para excreción de ooquistas (ooquistas por gramo de heces; OPG) por grupo. Los resultados de eficacia, referidos a excreción de ooquistas, se expresan como el promedio de reducción de ooquistas totales entre los animales tratados y no tratados (de acuerdo a la fórmula expresada en el ítem 1.3, párrafo 7), expresado con un Score de ooquistas hallados.
    - iv. En rumiantes, a menudo se prefiere el número de animales con excreción de ooquistas de *Eimeria*  $\geq 500$  OPG al menos una vez (calculado como el porcentaje de animales disponible para los grupos respectivos) antes que el porcentaje de todos los animales con ooquistas susceptibles de recuento por método McMaster.
    - v. Cuando hay múltiples especies de *Eimeria* presentes en las muestras (en rumiantes), se debe determinar y evaluar por separado el porcentaje de especies patogénicas (para mayor detalle, vea las secciones específicas).
    - vi. En los protocolos aplicados actualmente para infecciones experimentales, el parámetro “número de días de excreción” es a menudo el más

- discriminativo, y siempre debe ser incluido en el análisis.
- vii. La reducción significativa de todos los parámetros indica eficacia en términos de reducción de la infección y de la contaminación del entorno con ooquistes de animales excretores.
  - b. Consistencia de heces
    - i. - animales que presentan diarrea al menos una vez (calculado como porcentaje de los animales disponibles para los grupos respectivos);
    - ii. - número de días con diarrea (calculado como porcentaje de todos los días de muestreo para el grupo respectivo);
    - iii. número de días con excreción de ooquistes y ocurrencia de diarrea concurrentes (calculado como porcentaje de todos los días de muestreo sobre todos los animales para el grupo respectivo).
    - iv. Ya que la deshidratación es un parámetro de salud importante en criptosporidiosis, se puede incluir el siguiente parámetro en la evaluación (si se le asignó puntaje):
    - v. - porcentaje de animales que presentan deshidratación, y deshidratación media.
  - c. Desarrollo de peso corporal
    - i. - desarrollo de peso corporal (es decir: diferencias de peso entre dos puntos de tiempo predeterminados durante el estudio).
    - ii. Los animales son pesados individualmente en diferentes puntos de tiempo; se proveen detalles en las secciones específicas abajo. Generalmente, se usa el peso corporal al inicio del estudio para aleatorización, y no debe diferir significativamente entre grupos. Las diferencias entre grupos para el final del estudio sólo ocurren cuando el curso clínico de la coccidiosis es notablemente severo.
2. Para el análisis estadístico, se deben favorecer las pruebas no paramétricas, porque no requieren cálculos de distribución u otros supuestos. Además, las pruebas exactas son preferidas a los métodos asintóticos. Generalmente se considera nivel de significancia cuando  $p \leq 0,05$ .

## 6.5.- PRUEBA DE EFICACIA PARA ANTI-COCCIDIALES

1.-Los hallazgos también podrían usarse en otras especies para respaldar la eficacia de un nuevo producto. Por ejemplo, en lechones gravemente afectados por *Cystoisospora suis*, las lesiones histológicas típicas se limitan al yeyuno e íleon, y se caracteriza por atrofia de las vellosidades, embotamiento de las vellosidades, ulceración focal y Enteritis fibrinonecrótica con estadios parasitarios en células epiteliales.

2.-Requisitos específicos para los cerdos

### Información general

El patógeno predominante en los cerdos es *Cystoisospora suis*. Los lechones susceptibles se infectan alrededor del nacimiento y generalmente se recuperan dentro de las 2 semanas posteriores a la infección. Lechones lactantes recién nacidos entre 7 y 11 días de edad son el grupo de edad más afectado, mientras que los cerdos mayores son menos susceptibles y excretan pocos ooquistes o ninguno sin signos clínicos. El desprendimiento de ooquistes

comienza 5-6 días después de la infección y ocurre con frecuencia en dos etapas, alcanza su punto máximo a los 5-9 días y a los 11-14 días después de la infección. Los signos clínicos pueden verse tan pronto como a los 3 días p.i.

### 3.- Animales de estudio

Cerdos recién nacidos de la misma edad (desde el nacimiento hasta los 4 días), según el diseño del estudio. Deben utilizarse animales sanos y libres de coccidias de ambos sexos. Los animales deben ser asignados al azar al grupo de tratamiento según el peso al nacer dentro de la camada utilizando un Diseño de bloques. Dado que los corrales de parto contaminados son una fuente importante de infecciones para los lechones, en el diseño experimental debe tenerse en cuenta el efecto corral/ camada.

### 4.- Estudios de laboratorio

#### Inóculo

En modelos de exposición artificial, los lechones se infectan por vía oral una vez con ooquistas esporulados de *C. suis*. La dosis infecciosa debe justificarse según la declaración de intenciones y la virulencia de la cepa utilizada.

Las dosis altas de infección pueden dar lugar a una tasa de mortalidad elevada e inaceptable en los lechones que normalmente no es observados en el campo. Se prefieren los modelos que utilizan dosis más bajas que inducen la eliminación de ooquistas y diarrea para imitar una infección natural. Deberán documentarse el origen de la cepa y el número de pasajes a través de los lechones sin tratamiento anticoccidial.

El momento de la infección y el tratamiento deben justificarse según la declaración propuesta por tratamiento con el objetivo de prevenir o reducir los signos clínicos, los animales deben ser tratados durante el período prepatente, es decir, 4-6 días después de la infección.

### 5.-Diseño experimental

En estudios de laboratorio, se prefieren animales infectados experimentalmente en lugar de los animales infectados naturalmente.

Para las infecciones por *Isospora suis*, un modelo experimental que imita la situación de campo de cistoisosporosis (Mundt et al., 2006). Los estudios de confirmación de dosis también pueden ser realizados en condiciones de campo.

### 6.-Puntos finales

Los criterios de valoración deben definirse según la afirmación prevista y el objetivo del estudio. La reducción del recuento de ooquiste (ver sección 6.8.2- Recuentos de ooquistes) debe seleccionarse como criterio de valoración principal en la determinación de la dosis o un estudio de confirmación de dosis. Sin embargo, para una prueba de campo, se recomienda utilizar el porcentaje de lechones no afectados por diarrea asociada con coccidiosis como criterio de valoración principal para demostrar la eficacia en la prevención de signos clínicos. Un criterio de valoración coprimario debería ser la reducción de ooquistes. Los criterios de valoración secundarios podrían incluir: histopatología, puntuaciones fecales, reducción de días con diarrea, reducción del número de días con eliminación de ooquistes, porcentaje de lechones con eliminación de ooquistes, tasa de mortalidad por coccidiosis y aumento de peso corporal.

## 7.- PRUEBAS DE EFICACIA PARA HEMOPARASITICIDAS

Se describen a continuación los ensayos requeridos para productos innovadores. En productos de eficacia ya demostrada, la realización de estos ensayos no será exigida, ya que comprometen el bienestar de los animales sometidos al mismo.

### 7.1 BABESICIDAS DESTINADOS A BOVINOS

1. **ANIMALES:** Se requiere un mínimo de 16 animales susceptibles para ser infestados con *Babesia bovis* y *Babesia bigemina*, los que se distribuyen en 2 grupos de 6 tratados cada uno y dos grupos de 2 controles cada uno.  
Los animales de razas puras británicas, de más de 18 meses de edad son altamente susceptibles, por lo cual no sería necesario proceder a una inmunosupresión (comunicación personal Dr. A. Mangold, EEA INTA Rafaela)
2. **EDAD:** Deberán ser mayores de 18 meses, para evitar casos en los que aún persista la inmunidad pasiva.
3. **INOCULO:** todos los animales serán inoculados con cepas virulentas en cada caso con el correspondiente parásito (*B. bovis* o *B. bigemina*). Los inóculos serán de  $1 \times 10^8$  hematíes parasitados por *B. bovis* y de  $1 \times 10^6$  - hematíes parasitados por *B. bigemina*.

### 7.2 DISEÑO EXPERIMENTAL

1. Se trabajará con 16 animales, Estos 16 animales serán divididos en grupos de animales, de acuerdo al siguiente esquema
  - **GRUPO I** - 6 terneros, inoculados con *B. bovis* serán tratados con el producto cuando fueren detectados los parámetros clínicos y de laboratorio que denoten la enfermedad
  - **GRUPO II** - 2 terneros, inoculados con *B. bovis*, son mantenidos como control no medicado.
  - **GRUPO III** - 6 terneros, inoculados con *B. bigemina*, serán tratados cuando fueren detectados los parámetros clínicos y de laboratorio que denoten la enfermedad
  - **GRUPO IV** - 2 terneros, inoculados con *B. bigemina*, son mantenidos como control no medicado.

### 7.3 CRITERIO DE EFICACIA

**Aceptación de prueba:** los animales que integran el grupo control deben presentar como mínimo el 60% con “Manifestación severa”

La prueba es considerada satisfactoria cuando el 95% de animales tratados permanecen vivos.

#### PARAMETROS PARA EVALUAR EN PRUEBAS DE EFICACIA\*

1. **período de incubación.** Número de días desde el inóculo hasta el primer día de fiebre, expresado en promedio  $\pm$  error estándar.

2. **período prepateante.** Número de días desde el inóculo hasta la aparición de los primeros eritrocitos parasitados en frotis de sangre periférica, expresado en promedio  $\pm$  error estándar.
3. **máximo porcentaje de disminución del hematocrito.** Expresado como valor promedio de máxima disminución del hematocrito por debajo de los valores promedios pre-inóculo  $\pm$  error estándar.
4. **días de anemia.** Número de días con una disminución del hematocrito igual o superior al 50% respecto a los valores promedio pre-inóculo  $\pm$  error estándar.
5. **parasitemia.** Máximo porcentaje de parasitemia expresado como valor promedio del grupo  $\pm$  error estándar calculado según el método estadístico tradicional.

### DEFINICIÓN DE “MANIFESTACIÓN SEVERA”

Dado que la parasitemia depende de las características de cada cepa del inóculo, la presencia de parásitos deberá estar acompañada por otro parámetro (hematocrito o temperatura).

Previo a la prueba se debe tener los valores de hematocrito de tres días anteriores al inóculo y con respecto al valor de temperatura se deberá tomar siempre a la misma hora y los grados de diferencia es en relación a la temperatura de animales sin inocular.

Parámetro	<i>B. bigemina</i>	<i>B. bovis</i>
Parasitemia	0,5 a 5%	0,1 a 0,5%
Hematocrito	50% de reducción (mínimo durante 2 días)	50% de reducción (mínimo durante 2 días)
Aumento de temperatura	1,5 °C por 2 días	1,5 a 2 °C por 2 días
Evidencia de gravedad	Hemoglobinuria	Síntomas nerviosos

## REGLAMENTO TÉCNICO

### PRUEBAS DE EFICACIA PARA REGISTRO DE ANTIPARASITARIOS

#### INTERNOS PARA PORCINOS

##### 1.- PRUEBA CONTROLADA

- Este ensayo controlado es válido en los monogástricos. Los resultados de una prueba crítica se pueden adjuntar como soporte de una prueba controlada.

###### 1.1. Diseño de prueba

- Los animales (mínimo de 6 cerdos de aproximadamente de un año de edad por cada Grupo, Tratado y Control sin tratar, con asignación de grupo al azar) serán sacrificados y realizada la necropsia entre el día 5 y 7 post-tratamiento, pero este período puede extenderse ante una justificación farmacocinética aceptable. Se hará el recuento de parásitos de estadío adultos y larvarios del tracto gastrointestinal, riñón, hígado y pulmón, siguiendo un protocolo con metodología aprobada de laboratorio.
- El número mínimo de infestación de cada especie de nematodo dependerá de la especie, y se basará en la información del informe final con sus datos estadísticos e históricos, bibliografía o informes de especialistas. Generalmente, se considera que una media de 100 parásitos adultos de una especie dada es la infestación mínima adecuada para determinar la eficacia de una droga. En los casos de *A.suum*, *A.strongylina*, *Pyscocephalus sexalatus*, *Stephanurus dentatus*, *Metatrongylus* spp y *Fasciola* spp deben esperarse medias inferiores.
- En el caso de buscar establecer eficacia contra *Stephanurus dentatus* se emplearán animales adultos.
- En el caso de utilizarse infestación artificial, procedimiento indicado para los estudios de determinación de dosis y para ensayos de control prolongado, se utilizarán los siguientes números mínimos de larvas infestantes:

Número mínimo de larvas infestantes viables para la infestación experimental.

Parásito	Rango
----------	-------

Estómago

<i>Ascarops strongylina</i>	200
<i>Hyostrongylus rubidos</i>	1.000 – 4.000
<i>Phyocephalus sexalatus</i>	500

Intestinos

<i>Ascaris suum</i>	250 – 2.500
<i>Oesophagostomum</i> spp	2.000 – 15.000
<i>Strongyloides ransomi</i>	1.500 – 5.000
<i>Trichuris suis</i>	1.000 – 5.000

Pulmones

***Metastrongylus* spp** **1.000 – 2.500**

Riñón

***Stephanurus dentatus*** **1.000 – 2.000**

---

## 1.2 Momento del tratamiento

1. Para la eficacia ante el estadío adulto el tratamiento no debe administrarse antes de los 35 días de administrada la infestación experimental con *Ascarops strongylina*, 26 días para *Hyostrongylus rubidus*, 55 días para *Physocephalus sexalatus*, 65 días para *Ascaris suum*, 10 días para *Strongyloides ransomi*, 28 a 45 días para *Oesophagostomum dentatum* y *O.quadrifurcatum*, 50 días para *Trichuris suis*, 35 días para *Metastrongylus* spp. y 10 meses para *Stephanurus dentatus*.
2. Para larvas (L4) los tratamientos se darán en general entre 7 y 9 días luego de la infestación, con las siguientes excepciones; 3 a 4 días para *Strongyloides ransomi*, 11 a 15 días para *Ascaris suum* y 16 a 20 días para *Trichuris suis*.
3. En el caso especial de la eficacia frente a la transmisión transmamaria de larvas somáticas de *Strongyloides ransomi*, cerdas preñadas con infestación natural o inducida deberán ser tratadas previo al parto y la eficacia podrá ser comprobada mediante el recuento de larvas en la leche de la cerda o los adultos en el intestino delgado de la camada.

## 1.3 Metodología de necropsia

1. La metodología empleada en la necropsia para la búsqueda parasitológica de las formas adultas y larvarias es el considerado standard para cerdos. En general seguirá las siguientes pautas:
2. El tracto digestivo es separado y los diferentes segmentos aislados y atados en sus puntas. Luego se guarda el contenido de cada segmento antes de lavar la mucosa cuidadosamente para separar todos los parásitos libres. El contenido inicial y el producto de los lavados son mezclados. Para la evaluación de la eficacia frente a especies “pequeñas”, las alícuotas se tomarán antes que el contenido total sea examinado para las especies consideradas “grandes”.
3. Se podrán emplear métodos de digestión usando una solución de HCl/pepsina para la búsqueda y recolección de formas inmaduras.
4. *Estómago:* Una vez abierto, el contenido es decantado y lavado sobre una malla. Todos los parásitos recuperados son identificados y contados. Luego de la inmersión en solución fisiológica salina durante 4 a 6 horas o durante una noche, a 38° - 40°, se examinará la mucosa y el sedimento para *Ascarops*, *Hyostrongylus* y *Physocephalus*.

5. *Intestino delgado*: La mayoría de *Ascaris* pueden ser juntados y contados una vez abierto el intestino. Se facilita la recolección de *Strongyloides ransomi* mediante la digestión, inmersión en solución salina tibia o con raspados de la mucosa.
6. *Intestino grueso y ciego*: Se mezcla el contenido de ambos segmentos junto a los lavados de mucosa, y se toman alicuotas cuando los recuentos aparentemente superen varios cientos de ejemplares de *Oesophagostomum*. Las superficies lavadas se deben examinar bajo lupa para hallar *Trichuris* que en general están firmemente adheridos a la mucosa.
7. *Pulmones y traquea*: Los nematodos pulmonares tienden a estar en conglomerados en los bronquios distales. Los cortes de los pulmones comenzarán en la traquea y seguirán por los bronquios y bronquiolos.
8. *Stephanurus dentatum*: Aunque el hábitat normal de los adultos es un quiste que tiene una fístula a un ureter, pueden ser hallados enquistados o libres en otras partes del cuerpo animal. Las formas inmaduras se encontrarán en general en los nódulos linfáticos mesentéricos (L3 y L4 inicial) y en el hígado (L4 avanzado y L5 inicial).
9. Se recomienda mantener los cerdos durante un período mínimo de 6 a 8 semanas post-tratamiento, que permite el desarrollo de las formas inmaduras, migrar al hígado y seguir su ciclo biológico. La mejor producción de huevos se hallará en la primera orina luego que la cerda ha sido encerrada durante toda la noche.
10. Se recomienda la cuidadosa inspección de todos los órganos, paredes de la cavidad torácica y hasta los músculos inmediatos, para el hallazgo de larvas migratorias o con enquistamiento aberrante. Incluirá también la grasa perirenal, tejidos circundantes y los riñones para la búsqueda del estadio adulto.
11. Los estadios larvarios L4 y L5 se podrán encontrar en los vasos sanguíneos y parénquima hepáticos. Contar todos los ejemplares y registrar su localización y grado de desarrollo.

#### 1.4 Cálculo de Eficacia y Análisis Estadístico

1. Los test de hipótesis de eficacia se efectuarán para un nivel de confianza del 95% (<0.05), redondeando los números en los resultados logrados en todos los cálculos matemáticos. Con la cantidad de parásitos de cada especie de nematode hallada se calcula la media geométrica (MG) de cada especie parasitaria.
2. El porcentaje de reducción (eficacia) de la cantidad de nematodes (PR) se calcula a través de la siguiente fórmula (Power et al, 1982):

$$PR = [(MG) Controles - (MG) Tratados] / (MG) Controles \times 100.$$

MGC = media geométrica en el grupo control

MGT = media geométrica en el grupo tratado

3. Esta fórmula fue desarrollada originalmente utilizando la media aritmética. No obstante, para suinos, en la mayor parte de los casos y con un mínimo de seis animales por grupo, se indica el uso de la **razón geométrica**, en lugar de la media aritmética. Esto dependerá, sobretodo, de que los recuentos de vermes tengan o no una distribución normal. En general, con el uso de la media aritmética se precisa mayor cantidad de animales que la geométrica.
4. En un test de eficacia de un antiparasitario interno, el análisis estadístico de datos que no poseen una distribución normal (ejemplo: número de parásitos, valores de pH) determinado

por el procedimiento univariado de SAS (Statistical Analysis System), los datos se compararán a través del test de Kruskal-Wallis (aproximación Chi<sup>2</sup>). La comparación de las diferencias entre los grupos se llevará a cabo usando el test de comparaciones múltiples no paramétrico de Dunn (Hollander & Wolfe, 1973) o similar.

### 1.5.- Evaluación de la Prueba controlada

1. La eficacia será evaluada de acuerdo al siguiente criterio:
  - Altamente efectivo > 98%
  - Efectivo 90-98%
  - Ayuda en el control 80-89%
  - Insuficientemente activo < 80% (no registrable)
2. No se admitirá usar el término global de “inmaduros” en los resultados.

## 2.- ENSAYOS CRÍTICOS

1. Los ensayos críticos son realizados básicamente, para proveer evaluaciones sobre moléculas nuevas, formulaciones novedosas o indicaciones adicionales, y para experimentar la seguridad de la droga cuando se aplica en condiciones clínicas diversas.
2. La eficacia es determinada mediante el recuento de huevos en materia fecal y/o orina, en algunos casos con soporte del recuento de larvas diferenciadas por especie.
3. Cada estudio incluirá al menos 6 (seis) animales tratados y uno (1) sin tratar.
4. La información acumulada deberá ser de un mínimo de 50 cerdos tratados.

## 3.- DISPOSICIONES GENERALES

1. Para drogas nuevas, cuyas características y mecanismo de acción impliquen una nueva metodología de ensayo y evaluación, y que por consiguiente no estén contenidas en este reglamento, se aceptará la metodología propuesta por el propietario de la molécula, luego del análisis y evaluación por parte del organismo oficial de registro.
2. Cuando las formulaciones de los productos antiparasitarios que tengan indicaciones de uso incluidas en la presente reglamentación presentarán alguna innovación técnica, o contengan principios activos sobre los cuales no haya suficiente información bibliográfica, las pruebas de eficacia obligatoria deberán ser avaladas por técnicos pertenecientes a instituciones reconocidas por el órgano oficial de registro.
3. En el caso de formulaciones conocidas internacionalmente y que contengan principios activos ampliamente estudiados, y con resultados publicados en la bibliografía, solamente será obligatorio la realización de pruebas de reducción de HPG con infestación natural, cuyos protocolos hayan sido previamente evaluados y aprobados por el organismo oficial de registro, el cual deberá ser informado con una anticipación mínima de 15 días de: a) fecha en que se iniciará la realización de la prueba; b) lugar en que será realizada la prueba; y c) nombre y matrícula habilitante del Médico Veterinario responsable a cargo de la prueba. Se sugiere el protocolo siguiente para el caso de nematodos:

### 3.1.- Prueba de campo

1. **ANIMALES:** Dos grupos con un mínimo de 10 porcinos (entre 2 a 6 meses de edad) naturalmente infectados y mantenidos en condiciones normales de crianza, serán examinados en el día 0 y se les tomarán muestras fecales para determinación del número de huevos por gramo de heces (HPG) y realización de coprocultivos. Un grupo será mantenido como control y el otro será tratado con el producto en prueba. Se distribuirán con el método de Guarda Griega. Se efectuarán nuevos exámenes individuales de heces (HPG) y coprocultivo en el 10º día después del tratamiento. Para determinar la eficacia del producto con relación a la reducción del número de huevos por gramo de heces, deberá ser empleada la siguiente ecuación:

$$1 - (T_2 \div T_1) \times (C_1 \div C_2) \times 100,$$

Donde  $T_2$  = media de HPG del grupo tratado en el 10º día después del tratamiento;

$T_1$  = media de HPG del grupo tratado en el día 0;

$C_1$  = media de HPG del grupo control en el día 0;

$C_2$  = media de HPG del grupo control en el 10º día del experimento.

#### **Definiciones**

**Confirmación de dosis:** estudio in vivo para confirmar la eficacia de la dosis y la formulación de un producto determinado. Puede ser llevado adelante en el laboratorio o a campo.

**Determinación de dosis:** Estudio in vivo para determinar la dosis más adecuada o la variación de la eficacia con distintas dosis de un producto veterinario dado

**Prueba Controlada:** Procedimiento para evaluar la eficacia de un producto veterinario usando dos grupos: un grupo control y al menos un grupo tratado de animales experimentales. Se incluyen animales adecuadamente parasitados en cada grupo y luego de un tiempo definido para cada producto, los animales son sacrificados, sometidos a necropsia y se cuantifican e identifican los parásitos presentes.

## Bibliografía

Mercosur, documento armonizado de aprobación de productos veterinarios, 1998. (Archivo SENASA, Buenos Aires).

Power, K., Wood, I., Eckert, J., Gibson, T., and Smith, H.J. (1982). WAAVP Guidelines for evaluating the efficacy of anthelmintics in ruminants (bovine and ovine). *Vet. Parasitology*, 10:265-284.

Düwel, D., Barth, D.W., Batte, E.G., Berger, H., Stewart, T.B., and Theodorides, V.J. (1986). WAAVP Guidelines for evaluating the efficacy of anthelmintics in swine. *Veterinary Parasitology*, 21: 69-82.

VICH Internat. Cooperation on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Vet. Medical Products, Document VICH GL 16 (Anthelmintics Porcine), Specific Recommendations for porcines, June 2001.

Bulman, G.M., Caracostantogolo, J., Eddi, C.S., Ambrústolo, R.R., Muñoz Cobeñas, M.M., Morley, M.E. y Shapiro, J. (1995). El control prolongado de los anhelminíticos, concepto, realidad e importancia de esta acción frente a los parásitos bovinos y ovinos. *Veterinaria Argentina*, Vol XII, 113, mayo: 6-8.

Bulman, G.M. (1993). Boletín Técnico N°4, Cyanamid de Argentina, S.A.

Eddi, C.S. (1996). Comparative persistency efficacy of doramectin, ivermectin and fenbendazole against naturally acquired nematode infections in cattle. Symposium, XIX World Buiatrics Congress, Edinburgh (Scotland, UK), July 1996.

Wood, Y., Amaral, N.K., Bairden, K., et al (1995). WAAVP IIInd. Edition of Guidelines for the evaluation of the efficacy of anthelmintics (Bovine, ovine and caprine). *Veterinary Parasitology*, 58: 181-213.

Técnicas de necropsia y de laboratorios aplicadas en el CICV, INTA, Castelar. (1982) Publicación anónima, cortesía de Johnson & Johnson, Div. Veterinaria.

Mangold, A. (2004). Comunicación personal. Laboratorio de hemoparásitos, INTA, Rafaela (Argentina).

Svennson, C. (1998). Prevention of *E. alabmensis* coccidiosis by a long-acating bolus. *Vet. Parasitology*, 74: 143-152.

Borgsteede, F.H.M., Dercksen, D.P. (1996). Coccidial and helminth infections in goats kept indoors in the Netherlands. *Vet. Parasitology* 61: 321-326.

**“Protocolo para evaluar la seguridad y eficacia de los inmunógenos contra la anaplasmosis y babesiosis bovina” GAN – 47, Oficina Regional de la FAO para América Latina y el Caribe, Santiago, Chile (1994).**

Lukovich, R. "Identificación de las formas adultas de nematodos gastrointestinales y pulmonares de los rumiantes en la República Argentina". INTA Castelar, 1981.

Niec, A "Cultivo e Identificación de larvas infectantes de nematodos gastrointestinales del bovino y ovino" INTA, Boletín Técnico N°5, 1968.

Weybridge, Laboratorio Central Veterinario. "Manual de Técnicas de Parasitología Veterinaria" Ed Acribia," 1973

Caracostantologo J. et al. "Evaluación de la resistencia a los antihelmínticos en rumiantes en Argentina" Dirección de Producción y Sanidad Animal de FAO, Roma, 2005.

Boray, J. C. 1969. Experimental Fascioliasis in Australia. *Advances in Parasitology*, 95–210.  
doi:10.1016/s0065-308x(08)60435-2

Wood, I.B., Amaral, N.K., Bairden, K., Duncan J.L., Kassai, T., Malone, J.B., Pankavich, J.A., Reinecke, R.K., Slocumbe, O., Taylor, S.M. & Vercruyse, J., 1995. Association for the Advancement of Veterinary Parasitology (W.A.A.V.P.) second edition of guidelines for evaluating the efficacy of anthelmintics in ruminants (bovine, ovine, caprine). *Veterinary Parasitology*, 58:181-213

## Anexo 1

### Prueba clínica de campo

Dos grupos con un mínimo de 8 ovinos o 10 bovinos naturalmente infestados y mantenidos a campo, serán examinados en el día 0 y se les tomarán muestras fecales para determinación del número de huevos por gramo de heces (HPG) y realización de coprocultivos. Para ser incluidos en la prueba, el HPG promedio mínimo deberá ser de 400 para ovinos y 200 para bovinos. Un grupo será mantenido como control y el otro será tratado con el producto en prueba.

Se llevará a cabo mediante la realización del Test de Reducción de Conteo de Huevos (TRCH) para lo cual se organizarán las tareas en tres jornadas de trabajo de campo y dos jornadas de trabajo de laboratorio por cada establecimiento muestreado.

#### A. Bovinos:

##### Primera jornada de campo Primer Muestreo de Materia Fecal e Identificación

1. Se emplearán animales jóvenes, menores de un año de edad, que no hayan sido desparasitados en los últimos 60 días anteriores al muestreo y que en ese período hayan sido mantenidos sobre pasturas contaminadas. En cada establecimiento escogido se identificará con caravanas a los animales que se propone incorporar al ensayo. Se les extraerá muestra de materia fecal (40-60 g por cada animal). Se debe tener en cuenta que siempre es necesario muestrear animales en exceso para poder alcanzar el número de animales mínimo para cada grupo con la parasitación deseada.
2. Las muestras se extraerán directamente del recto en bolsas de polietileno perfectamente identificadas con el número del animal. Se extraerá el aire de la bolsa y se anudará la misma en el punto más cercano posible a su contenido. Serán transportadas al laboratorio refrigeradas tan rápidamente como sea posible. Las muestras podrán ser almacenadas a 4°C, pero nunca deben congelarse. Este plazo de almacenamiento debe ser lo más corto posible, no superando una semana
3. Una vez identificados y muestreados, los animales volverán a su potrero original.

##### Primera Jornada de Laboratorio: Conteo de Huevos por Gramo HPG y Formación de Grupos

1. Conteo de huevos por gramo (HPG) de materia fecal. Se utilizará la técnica de Mc Master modificada. Se colocan 3 g de materia fecal en un mortero, se mezclan gradualmente con 57ml de solución sobresaturada de cloruro de sodio (densidad 1200) (dilución: 1/20). Se vierte el contenido en un vaso de precipitado y se coloca sobre agitador magnético. Con pipeta Pasteur y tetina se toma contenido del vaso en agitación y se carga la cámara de conteo (**cámara McMaster modificada o similar**) que tiene 4 retículos de 0,5ml de capacidad cada uno, lo que da un volumen total de 2ml con la precaución que no quede excesiva cantidad de burbujas de aire, para lo cual resulta práctico humedecer la cámara antes de su

llenado. Se deja reposar unos minutos y se transfiere al microscopio para su lectura. Se cuentan todos los huevos de nematodos de los cuatro retículos y se multiplican por el factor 10, lo que permite expresar el resultado en huevos por gramo (HPG) de materia fecal.

2. Formación de grupos: Los animales seleccionados para la realización del TRCH deberán tener conteos promedio mínimos de 200 HPG. Se formarán tantos grupos como se desee incluir en el ensayo de 10 animales cada uno sobre la base de los conteos de HPG de forma tal que se asegure una distribución homogénea para cada uno de ellos.

### Segunda Jornada de Campo

Pesado y tratamiento de los grupos formados en base al HPG. Se considerará como DÍA 0 de la prueba.

1. Es conveniente avisar al encargado del campo el día anterior al tratamiento para que, por la tarde, junte los animales de modo que, en el momento de la dosificación, tengan un período de ayuno cercano a las 12 horas.
2. Se procede a realizar el pesado de los animales.
3. El tratamiento que corresponda a cada grupo, será asignado al azar.
4. La persona encargada de aplicar el tratamiento a los animales, concurrirá al establecimiento a realizar la dosificación con la planilla en la que se registrará el tratamiento de cada animal. El tratamiento se realizará de acuerdo a las indicaciones y dosis del producto en prueba, con jeringas o dosificadores calibrados.
5. Se aconseja sujetar a cada animal en el cepo de modo de asegurar su identificación y aplicarle el antiparasitario que corresponda a su grupo con menor posibilidad de errores. Se puede volver a caravanejar o replicar las caravanas para favorecer su identificación durante el segundo muestreo
6. Si hubiera alguna modificación en los grupos o en los tratamientos se anotará en el título OBSERVACIONES de la Planilla de Tratamiento.
7. Una vez aplicado el antiparasitario, los animales volverán a sus potreros de origen.
8. Dejar avisado al encargado del establecimiento que en un plazo de tiempo definido (entre 7 y 14 días), dependiendo de la farmacocinética del producto en prueba, se volverá para sacar muestra de materia fecal de los mismos animales, pero indicar que el encierro se haga en el mismo momento que se llegue a hacer el muestreo, para que los animales no vacíen su tubo digestivo por horas de encierro previo.

### Tercera Jornada de Campo

En esta oportunidad, se extraerá muestra de materia fecal a los animales de todos los grupos, del mismo modo que se hizo en la Primera Jornada de Campo y se llevarán al laboratorio para determinar el HPG y hacer los cultivos.

1. Entre 7 y 14 días después del día del tratamiento (dependiendo de la farmacocinética del producto en prueba), la persona encargada de esta tarea, concurrirá al establecimiento, con

la Planilla para segundo muestreo en la que constaran los grupos experimentales con los números de los animales que los componen y espacio para que el laboratorio anote el HPG y el resultado de los cultivos.

2. Se extraerá muestra de materia fecal del recto a cada uno de los animales que componen los grupos experimentales. Las bolsas de polietileno conteniendo la muestra, serán perfectamente identificadas con el número del animal. Se extraerá el aire de la bolsa y se anudará la misma en el punto más cercano posible a su contenido.
3. Se tildará cada número de caravana en la planilla para confirmar y se anotará cualquier modificación en OBSERVACIONES.
4. Una vez extraídas las muestras, los animales serán devueltos a sus potreros.
5. Las muestras serán transportadas refrigeradas al laboratorio tan rápidamente como sea posible. Las muestras podrán ser almacenadas a 4° C, no deben congelarse.
6. Se entregará la planilla de segundo muestreo al laboratorista, junto con las muestras.

### Segunda Jornada de Laboratorio

Se determinará el HPG de cada muestra tomada durante el segundo muestreo y se harán cultivos en pool para cada uno de los grupos experimentales de modo de poder indicar la participación porcentual de cada género en la composición de la muestra.

1. Anotar cada valor de HPG en la Planilla de segundo muestreo.
2. Diagnóstico de los géneros parasitarios actuantes en base a coprocultivos.
  - a. Se realizarán coprocultivos en pool por grupo (tomando 4 a 5 g de cada muestra).
  - b. Se practicará la técnica de coprocultivo para que los huevos desarrolle hasta L3.
  - c. Se emplearán las claves de Niec (Niec, 1968) para la identificación de las L3.
3. Al cumplirse los 10 a 12 días de iniciados los cultivos, se anotará el porcentaje de cada género para cada grupo en la parte inferior de la Planilla de segundo muestreo.
4. Para determinar la eficacia del producto con relación a la reducción del número de huevos por gramo de heces, deberá ser empleada la siguiente ecuación:

$$1 - (T_2 \div T_1) \times (C_1 \div C_2) \times 100,$$

Donde  $T_2$  = media de HPG del grupo tratado en el 7 a 14 día después del tratamiento;

$T_1$  = media de HPG del grupo tratado en el día 0;

$C_1$  = media de HPG del grupo control en el día 0;

$C_2$  = media de HPG del grupo control en el 7 a 14 día del experimento.

### B. Ovinos

#### Primera jornada de campo

##### Primer Muestreo de Materia Fecal e Identificación

Se emplearán animales jóvenes, de 5 a 6 meses de edad, que no hayan sido desparasitados en los últimos 60 días anteriores al muestreo y que en ese período hayan sido mantenidos sobre pasturas contaminadas.

1. En cada establecimiento escogido se identificará con caravanas a los animales que se propone incorporar al ensayo. Se les extraerá muestra de materia fecal (20-30 g por cada animal). Se debe tener en cuenta que siempre es necesario muestrear animales en exceso para poder alcanzar el número de animales mínimo para cada grupo con la parasitación deseada.
2. Las muestras se extraerán directamente del recto en bolsas de polietileno perfectamente identificadas con el número del animal. Se extraerá el aire de la bolsa y se anudará la misma en el punto más cercano posible a su contenido. Serán transportadas al laboratorio refrigeradas tan rápidamente como sea posible. Las muestras podrán ser almacenadas a 4°C, pero nunca deben congelarse. Este plazo de almacenamiento debe ser lo más corto posible, no superando una semana
3. Una vez identificados y muestreados, los animales volverán a su potrero original.

#### Primera Jornada de Laboratorio

#### HPG y Formación de Grupos

1. Conteo de huevos por gramo (HPG) de materia fecal. Se utilizará la técnica de Mc Master modificada. Se coloca 1 g de materia fecal en un mortero, se mezclan gradualmente con 59ml de solución sobresaturada de cloruro de sodio (densidad 1200) (dilución: 1/60). Se vierte el contenido en un vaso de precipitado y se coloca sobre agitador magnético. Con pipeta Pasteur y tetina se toma contenido del vaso en agitación y se carga la cámara de conteo (cámara de McMaster) que tiene 4 retículos de 0.5ml de capacidad cada uno, lo que da un volumen total de 2ml con la precaución que no quede excesiva cantidad de burbujas de aire, para lo cual resulta práctico humedecer la cámara antes de su llenado. Se deja reposar unos minutos y se transfiere al microscopio para su lectura. Se cuentan todos los huevos de nematodos de los cuatro retículos y se multiplican por el factor 30, lo que permite expresar el resultado en huevos por gramo (HPG) de materia fecal. Para minimizar el efecto dilutorio que tiene una mayor proporción de agua en la materia fecal, sobre el número final de HPG se aplicarán los siguientes factores de corrección (Skerman y Hillard, 1966)
  - a. Materia fecal normal (boñigas sueltas) factor: 1
  - b. Boñigas pegadas, factor: 1.5
  - c. Materia fecal semiblanda (sin boñigas), factor: 2
  - d. Materia fecal liquida (diarrea), factor: 3
2. El conteo de HPG obtenido (número de huevos contados x factor de dilución de la muestra) se lo multiplica por 1, 1.5, 2 o 3, dependiendo de la consistencia de la muestra y se obtiene el HPG final.
3. La prueba se realizará como mínimo con un grupo control sin tratamiento y un grupo tratado con el producto en ensayo. Adicionalmente se podrá incluir uno o más grupos, si se desea comparar los resultados del producto en prueba contra otros productos comerciales o en desarrollo
4. Formación de grupos: Los animales seleccionados para la realización del TRCH deberán

tener conteos promedio mínimos de 400 HPG. Se formarán grupos de 8 animales cada uno sobre la base de los conteos de HPG de forma tal que se asegure una distribución homogénea para cada uno de ellos.

#### Segunda Jornada de Campo

Pesado y Tratamiento de los grupos formados en base al HPG. Se considerará como DÍA 0 de la prueba.

1. Es conveniente avisar al encargado del campo el día anterior al tratamiento para que, por la tarde, junte los animales de modo que, en el momento de la dosificación, tengan un período de ayuno cercano a las 12 horas.
2. El tratamiento que corresponda a cada grupo, será asignado al azar.
3. Se realiza el pesado de los animales
4. La persona encargada de aplicar el tratamiento a los animales, concurrirá al establecimiento a realizar la dosificación con la planilla en la que se registrará el tratamiento de cada animal. El tratamiento se realizará de acuerdo a las indicaciones y dosis del producto en prueba, con jeringas o dosificadores calibrados
5. Se aconseja sujetar a cada animal individualmente, de modo de asegurar su identificación y aplicarle el antiparasitario que corresponda a su grupo con menor posibilidad de errores. Se puede hacer una marca con pintura o tiza en la frente de cada animal para favorecer su identificación durante el segundo muestreo.
6. Si hubiera alguna modificación en los grupos o en los tratamientos se anotará en el título OBSERVACIONES de la Planilla de Tratamiento
7. Una vez aplicado el antiparasitario, los animales volverán a sus potreros de origen.
8. Dejar avisado al encargado del establecimiento que, dentro de 7 a 14 días, dependiendo de la farmacocinética del producto en prueba, se volverá para sacar muestra de materia fecal de los mismos animales, pero indicar que el encierro se haga en el mismo momento que se llegue a hacer el muestreo, para que los animales no vacíen su tubo digestivo por horas de encierro previo.

#### Tercera Jornada de Campo:

En esta oportunidad, se extraerá muestra de materia fecal a los animales de los grupos, del mismo modo que se hizo en la Primera Jornada de Campo y se llevarán al laboratorio para determinar el HPG y hacer los cultivos.

1. 7 a 14 días después del día del tratamiento, la persona encargada de esta tarea, concurrirá al establecimiento, con la Planilla para segundo muestreo en la que constarán los grupos experimentales con los números de los animales que los componen y espacio para que el laboratorio anote el HPG y el resultado de los cultivos.
2. Se extraerá muestra de materia fecal del recto a cada uno de los animales que componen los grupos experimentales. Las bolsas de polietileno contenido la muestra, serán perfectamente identificadas con el número del animal. Se extraerá el aire de la bolsa y se

anudará la misma en el punto más cercano posible a su contenido.

3. Se tildará cada número de caravana en la planilla para confirmar y se anotará cualquier modificación en OBSERVACIONES.
4. Una vez extraídas las muestras, los animales serán devueltos a sus potreros.
5. Las muestras serán transportadas refrigeradas al laboratorio tan rápidamente como sea posible. Las muestras podrán ser almacenadas a 4 °C, no deben congelarse. Este plazo debe ser lo más corto posible, no superando 1 semana.
6. Se entregará la planilla de segundo muestreo al laboratorista, junto con las muestras.

### Segunda Jornada de Laboratorio

Se determinará el HPG de cada muestra tomada durante el segundo muestreo y se harán cultivos en pool para cada uno de los grupos experimentales de modo de poder indicar la participación porcentual de cada género en la composición de la muestra.

1. Anotar cada valor de HPG en la Planilla de segundo muestreo.
2. Diagnóstico de los géneros parasitarios actuantes en base a coprocultivos.
  - a. Se realizarán coprocultivos en pool por grupo (tomando 4 a 5 g de cada muestra).
  - b. Se practicará la técnica de coprocultivo para que los huevos desarrollen hasta L3.
  - c. Se emplearán las claves de Niec para la identificación de las L3 (Niec, 1968).
  - d. En base al número de las larvas halladas de cada género en una muestra del cultivo, se obtendrá el porcentaje de cada género para cada grupo de tratamiento, incluido el grupo control no tratado.
3. Al cumplirse los 10 a 12 días de iniciados los cultivos, se anotará el porcentaje de cada género para cada grupo en la parte inferior de la Planilla de segundo muestreo.
4. Para determinar la eficacia del producto con relación a la reducción del número de huevos por gramo de heces, deberá ser empleada la siguiente ecuación:

$$1 - (T_2 \div T_1) \times (C_1 \div C_2) \times 100,$$

Donde  $T_2$  = media de HPG del grupo tratado en el 7 a 14 día después del tratamiento;  $T_1$  = media de HPG del grupo tratado en el día 0;  
 $C_1$  = media de HPG del grupo control en el día 0;  
 $C_2$  = media de HPG del grupo control en el 7 a 14 día del experimento.

## Anexo 2

### EVALUACIÓN DE EFICACIA DE PRODUCTOS COMBINADOS.

**MARCO ACTUAL.** A nivel global, el aumento de resistencia antihelmíntica (RA), particularmente en ovinos, la falta de desarrollo de nuevas moléculas y la disponibilidad de productos genéricos de menor precio, ha provocado un movimiento paulatino de la Industria Farmacéutica, hacia la elaboración de formulaciones con Combinaciones de productos principalmente genéricos. Dichas combinaciones, pueden contener uno o más antihelminticos de amplio espectro o la combinación de estos con productos de espectro reducido.

Su efecto sobre las poblaciones parasitarias puede ser aditivo (la suma de efectos de los compuestos individuales), sinérgico (mayor a la eficacia individual de cada compuesto) o antagónico (menor eficacia de los compuestos en la combinación). Además de estas características, cabe la posibilidad de que el propio proceso de formulación, cambie la farmacocinética de uno o más compuestos de la Combinación produciendo una disminución de eficacia para alguna de las especies destinadas al control.

La situación epidemiológica de la RA diagnosticada en muchos países de la región, muchas veces, no permite el control de distintas especies de nematodos resistentes, con la aplicación de un solo principio activo, por lo que la utilización de Combinaciones dentro del marco de un correcto diagnóstico de situación a nivel de establecimiento agropecuario puede ser importante. Dado que algunas de estas combinaciones ya existen en el mercado regional, se considera importante utilizar dichas combinaciones en forma racional. Dicha utilización, debe comenzar sin duda, por una correcta y más estricta aprobación de los productos combinados, que se diseñan con el objetivo de control situaciones en las que está presente la RA.

#### PROPIUESTA DE PROTOCOLO.

i) **Comprobación de resistencia.** Cada establecimiento ganadero, debe considerarse como un caso individual desde el punto de RA, dependiente de su historia de aplicación de antihelmínticos. Por esta razón simultáneamente a la prueba, es necesario realizar un **Test de Reducción de Contaje de Huevos** (Lombritest) para determinar que haya resistencia a los productos que utiliza la Combinación.

Para ello se debe contar con un mínimo de diez rumiantes parasitados por grupo (testigo, combinación y un grupo por cada principio activo que incluya la combinación) a los cuales se les realizarán muestreos y contajes individuales en los días 0 y 10 y Cultivo de Larvas en el día 0 (pool de materias fecales antes del tratamiento) y por grupo en el día 10 al 14. Si el Lombritest, demuestra que los componentes individuales presentan una eficacia menor al 90% y la Combinación una eficacia mayor al 90% se puede continuar con la prueba (numeral ii).

**ii) Test Controlado de Eficacia.** En los mismos grupos de animales, se debe realizar la necropsia de por lo menos 6 animales del grupo control, 6 animales del grupo tratado con la combinación y 3 animales por cada grupo tratado con monodrogas, entre los días 14-18 post tratamiento. Los contajes de parásitos adultos e inmaduros, deben presentarse por órgano. Los porcentajes de eficacia deben ser calculados de acuerdo a la fórmula de Abbott.

**iii) Los productos a ser utilizados en la prueba deberán ser previamente analizados en relación a su concentración.**

### CRITERIO DE APROBACIÓN

- Para que la combinación sea de valor, debe demostrar una eficacia superior al 90% contra las cepas resistentes. En todas las circunstancias, la aprobación se realizará en base a los resultados de la autopsia, considerándose al Lombritest como una prueba preliminar y orientativa.
- La eficacia total de la Combinación debe ser superior a la de cada compuesto utilizado en forma individual.

## ANEXO III

**CAMEVET**  
**Cod: Cal-BPM 001**  
**TRÁMITE V**  
**16 de octubre 2025**

## GUÍA DE BUENAS PRÁCTICAS DE MANUFACTURA DE MEDICAMENTOS VETERINARIOS

---

1. Generalidades .....	64
1.1 Alcance	64
1.2 Generalidades	64
1.3 Definiciones	64
2. Organización y personal.....	74
2.1. Organización .....	74
2.2. Personal .....	74
2.2.1. Responsabilidades del personal Clave .....	75
2.2.1.1. Director Técnico/Responsable Técnico.....	75
2.2.1.2. Dirección de Producción: .....	75
2.2.1.3. Dirección de Control de la Calidad:.....	76
2.2.1.4. Dirección de Aseguramiento de la Calidad: .....	76
2.2.2. Responsabilidades compartidas de la dirección de producción y de la unidad de la calidad.	
77	
2.3. Capacitación.....	77
2.4. Salud e higiene del personal .....	78
2.4.1. Salud del Personal.....	78
2.4.2. Higiene del personal. ....	79
2.4.3. Protección del personal.....	79
2.4.4. Prohibiciones en las áreas de producción, almacenamiento y laboratorio de Control de Calidad.	
79	
2.4.5. Controles microbiológicos sobre el personal.....	80
3. Edificios e Instalaciones. ....	80
3.1. Generalidades .....	80
3.2. Planos y diagramas .....	80
3.3. Mantenimiento .....	81
3.4. Servicios y drenajes o desagüe .....	81
3.5. Flujos y ubicación de los equipos y materiales .....	81
3.6. Tipos de Áreas.....	82
3.6.1. Areas y su uso según la interrelación con su entorno: .....	82
3.6.1.1. Área segregada o separada:.....	82
3.6.1.2. Area autónoma o independiente:.....	82
3.6.1.3. Área autocontenida: .....	82
3.6.2. Áreas limpias o clasificadas.....	82
3.6.3. Área Dedicada o exclusiva. ....	83
3.7. Instalaciones especiales.....	83
3.7.1. Generalidades .....	83

3.7.2. Requisitos para todas las instalaciones especiales .....	83
3.7.3. Para Productos biológicos, citostáticos y hormonales con efecto sobre la reproducción .....	84
3.7.4. Para penicilánicos y cefalosporínicos ( $\beta$ -lactámicos) .....	84
3.7.5. Para Ectoparasitidas .....	84
3.8. Almacenes o Áreas de almacenamiento .....	86
3.9. Áreas de recepción y despacho .....	87
3.10. Área de cuarentena .....	87
3.11. Área de muestreo .....	87
3.12. Área de almacenamiento materiales o productos rechazados, retirados del mercado o devueltos .....	87
3.13. Área de Almacenamiento de estupefacientes y psicotrópicos .....	87
3.14. Área de almacenamiento de productos peligrosos e inflamables .....	87
3.15. Área de Almacenamiento de material impreso .....	87
3.16. Área de dispensado o pesada de matérias primas .....	88
3.17. Área en tránsito .....	88
3.18. Área de producción .....	88
3.18.1. Las áreas de producción deben tener las siguientes condiciones: .....	88
3.18.2. Área de acondicionamiento para empaque primario .....	89
3.18.3. Área de lavado .....	89
3.18.4. Área de equipos móviles, recipientes y utensilios limpios .....	89
3.19. Áreas de acondicionamiento para empaque secundario .....	89
3.20. Área de control de calidad .....	89
3.20.1. Área para instrumentos sensibles .....	90
3.20.2. Área de microbiología .....	90
3.21. Áreas auxiliares .....	90
3.21.1. Vestidores y servicios sanitarios .....	90
3.21.2. Área de lavandería .....	91
3.21.3. Área de comedor .....	91
3.21.4. Área de mantenimiento y equipo sin uso .....	91
3.21.5. Área de investigación y desarrollo .....	91
3.21.6. Bioterio .....	92
4. Equipos .....	93
4.1. Generalidades .....	93
4.2. Limpieza y mantenimiento de los equipos en condiciones de uso regulares .....	93
4.2.1. Generalidades .....	93
4.2.2. Identificación del equipo limpio y/o esterilizado .....	94
4.2.3. Mantenimiento preventivo y correctivo del equipo .....	94
4.3. Calibración y calificación .....	94

4.3.1. Generalidades .....	94
4.3.2. Patrones de referencia.....	95
4.3.3. Programas de calificación/ calibración y control .....	95
4.4. Sistema de agua. ....	95
4.5. Sistemas de aire. ....	95
4.5.1. Generalidades .....	95
4.5.2. Controles microbiológicos .....	96
4.5.3. Tuberías y cañerías.....	96
5. Materiales y productos. ....	96
5.1. Generalidades .....	96
5.2. De la identificación de materiales de empaque o acondicionamiento .....	97
5.3. Materias primas .....	97
5.3.1. Integridad e identificación de los recipientes.....	97
5.3.2. Muestreo de materias primas.....	98
5.3.3. Materias Primas. Casos especiales .....	99
5.3.4. Trasvasado de la materia prima.....	99
5.3.5. Fraccionamiento (Pesada).....	99
5.4. Materiales de acondicionamiento. ....	100
5.5. Productos intermedios y graneles. ....	100
5.6. Productos terminados.....	101
5.7. Materiales y productos rechazados u obsoletos. ....	101
5.8. Productos devueltos .....	101
6. Documentación.....	102
6.1. Generalidades .....	102
6.2. Registro de datos en documentos. ....	103
6.2.1. Generalidades .....	103
6.2.2. De la trazabilidad de los registros.....	103
6.2.3. De la conservación de los registros.....	103
6.3. Documentos exigidos.....	104
6.3.1. Especificaciones .....	104
6.3.2. Fórmula maestra y orden de producción (incluyendo orden de empaque).....	105
6.3.3. Del registro y revisión de los lotes. (Bach Record).....	106
6.3.4. Procedimientos .....	107
7. Producción .....	107
7.1. Generalidades .....	107
7.2. Uso del área. ....	108
7.3. Muestreo para productos intermedios, graneles y terminados.....	108
7.4. Prevención de la contaminación.....	108

7.4.1. Contaminación microbiana para productos no estériles.....	108
7.4.2. Contaminación cruzada.....	108
7.4.2.1. Gestión de riesgo de contaminación cruzada.....	109
7.4.2.2. Medidas para evitar la contaminación cruzada:.....	109
7.5. Operaciones de producción .....	110
7.5.1. Generalidades .....	110
7.5.2. Desviaciones y rendimientos .....	111
7.5.3. Controles durante el proceso. ....	111
7.5.4. Equipos.....	111
7.5.5. Operaciones de Acondicionamiento o envasado. ....	112
7.5.5.1. Envasado .....	112
7.5.5.2. Etiquetado.....	112
7.5.5.3. Control de los productos en la línea de envasado.....	113
7.5.6. Reproceso. ....	114
8. Aseguramiento o Garantía de Calidad .....	114
8.1. Generalidades .....	114
8.2. Sistema de garantía de calidad .....	114
9. Control de Calidad.....	115
9.1. Generalidades .....	115
9.2. Aprobación de los productos terminados.....	116
9.3. Equipos e instrumentos analíticos .....	116
9.4. Mantenimiento y calibración de equipos .....	116
9.5. Documentación.....	116
9.6. Muestreo para Control de Calidad.....	117
9.6.1. Generalidades .....	117
9.6.2. Procedimiento de muestreo .....	117
9.6.3. Muestras de retención.....	118
9.7. Metodología analítica. ....	118
9.8. Estándares y materiales de referencia.....	119
9.9. Medios y cepas microbiológicas. ....	120
9.10. Animales utilizados en ensayos. ....	120
10. Producción, almacenamiento y/o análisis por contrato.....	121
10.1. Generalidades .....	121
10.2. Contratos a terceros .....	121
10.2.1. Contenido del contrato.....	121
10.2.2. De la inspección a las instalaciones del contratista.....	121
10.2.3. De las responsabilidades del contratante.....	122
10.2.4. De las responsabilidades del contratista (contratado). ....	122

11. Validación.....	123
11.1. Generalidades .....	123
11.2. Protocolos e informes.....	123
11.3. Calificación y validación.....	123
12. Quejas, reclamos y retiro de productos.....	124
12.1. Generalidades .....	124
12.2. Información a las autoridades competentes.....	124
12.3. Reclamos.....	124
12.4. Retiros de Productos del Mercado .....	125
13. Auto inspección y auditorías de calidad.....	125
13.1. Auto inspección.....	125
13.2. Auditorías de la calidad.....	126

## 1. Generalidades

### Alcance

Este documento aplica para cualquiera de las etapas de producción ya sean totales o parciales de los medicamentos veterinarios, incluyendo productos farmacológicos, biológicos, reactivos de diagnóstico y ectoparasitidas de aplicación externa.

Se excluyen de esta GUÍA a la elaboración de químicos de uso en instalaciones pecuarias para limpieza y desinfección, preparaciones magistrales veterinarias o kits de diagnósticos in vitro.

### Generalidades

En la elaboración de medicamentos veterinarios, el control completo de la producción es indispensable para garantizar al consumidor la calidad e inocuidad de los productos que recibe y para resguardar la salud pública, la salud animal y el medio ambiente. Ninguna operación debe dejarse al azar cuando los medicamentos veterinarios que se elaboran puedan ser decisivos para salvar, conservar o recuperar la salud animal.

A continuación, se describen algunas prácticas recomendadas para la producción de medicamentos veterinarios que garanticen la calidad deseada. Su aplicación, junto con los diversos controles implementados a lo largo de los procesos de manufactura, contribuirá significativamente a asegurar una calidad homogénea y elevada en los lotes de medicamentos veterinarios producidos.

El fabricante debe ser responsable de la calidad e inocuidad de los productos que se elaboran, pues sólo él está en condiciones de evitar errores y contratiempos mediante una rigurosa vigilancia de sus procedimientos de elaboración y control.

La aplicación de los siguientes requisitos se extiende a cualquiera de las operaciones de producción, incluidos el envasado y la rotulación, siendo procesos propios o realizados en terceros, hasta que los productos alcanzan su forma de presentación definitiva a fin de asegurar la eficacia, seguridad y calidad de los mismos.

El laboratorio fabricante velará porque todas las operaciones de elaboración se lleven a cabo de conformidad con la información aprobada en la autorización de funcionamiento otorgada por la Autoridad Sanitaria del país.

### Definiciones

Para los efectos de esta GUÍA se establecen las

**Agua Purificada** Es el agua empleada en la manufactura o fabricación de productos farmacéuticos no inyectables y de otros insumos, en la limpieza de algunos equipos en las fases finales de síntesis de

algunos principios activos, a menos que la monografía del producto especifique otra calidad de agua. Se prepara a partir de agua potable sometiéndola a procesos combinados de deionización, ablandamiento, decloración, y/o filtración. La destilación, o el proceso de ósmosis inversa en la etapa final o cualquier otro proceso validado. No debe contener sustancias agregadas y cuyas especificaciones de calidad se encuentran descritas en farmacopea.

**Agua para inyección de calidad farmacéutica** Es el agua que se emplea como vehículo, solvente y/o excipiente en la manufactura o fabricación de productos estériles, así como en otras aplicaciones farmacéuticas tal como en los últimos pasos de la limpieza de áreas, equipos, tuberías, recipientes o componentes que entran en contacto con el producto estéril y cuyas especificaciones de calidad se encuentran descritas en la farmacopea. Se prepara a partir de agua purificada sometiéndola de igual manera a un proceso de destilación, también se puede preparar por otra tecnología equivalente o superior como son los sistemas basados en membranas, este sistema debe de estar diseñado para prevenir la contaminación microbiana, la formación de endotoxinas bacterianas y debe de estar validado. debe de cumplir con las especificaciones establecida en la monografía respectiva

**Aprobado:** Condición que se establece cuando los resultados de las pruebas cumplen con las especificaciones establecidas, para que los componentes de la formulación y del empaque, productos en proceso puedan ser usados o que los productos semielaborados y productos terminados puedan ser distribuidos.

**Aseguramiento de la calidad / Garantía de calidad.** Es el conjunto de actividades planeadas y sistemáticas que lleva a cabo una empresa, con el fin de asegurar que los productos farmacéuticos o servicio cumplen con los requisitos de la calidad especificados para el uso al que están destinados y que durante su elaboración se ha cumplido con todos los procedimientos establecidos, que incorpore las prácticas adecuadas de manufactura o fabricación y de control de la calidad. Es preciso que sea plenamente documentado y que su eficacia sea controlada.

**Buenas Prácticas de Manufactura (BPM):** Conjunto de procedimientos destinados a garantizar la producción uniforme de los lotes de medicamentos veterinarios para que cumplan las guías de calidad y su trazabilidad

**Buenas Prácticas de Laboratorio:** Conjunto de guías, procedimientos operativos y prácticas, para garantizar que los datos generados por un laboratorio de Control de Calidad son íntegros, confiables, reproducibles y de calidad.

**Calibración:** Proceso de comparar los valores obtenidos por un instrumento de medición con la medida correspondiente de un patrón de referencia (o estándar). Los límites de aceptación del resultado de la medición deben estar establecidos.

**Calidad:** Conjunto de propiedades inherentes de un producto y la totalidad de sus atributos, las cuales determinan su idoneidad para los propósitos a los cuales se destina.

**Calificación de equipo:** Serie de verificaciones y testeos efectuados sobre un equipo para asegurar que el mismo cumple con las especificaciones de diseño, instalación, operación y funcionamiento, las cuales deben ser demostradas y documentadas.

**Cargo:** Posición jerárquica y responsabilidad general dentro de una organización que define el rol y sus responsabilidades.

**Certificado de análisis o informe de análisis:** Documento emitido por el laboratorio de control de calidad del fabricante u otro, debidamente habilitado que certifica los resultados obtenidos del análisis de calidad de un lote de un producto específico.

**Código o número de serie o lote:** Combinación de letras, número o símbolos que sirven para la identificación de un lote, el cual permite realizar la trazabilidad de todos los documentos referentes a su manufactura y control.

**Concentración de principio activo:** Es la cantidad de principio activo presente en el medicamento reportada en el sistema de unidades de medición definidas internacionalmente, (SI).

**Conciliación:** Comparación entre la cantidad teórica de un producto o materiales producidos o usados y la cantidad real obtenida.

**Contaminación:** Introducción indeseada de impurezas de naturaleza química, física o microbiológica en toda fase del proceso de elaboración, dentro o sobre la materia prima, productos intermedios durante la etapa de pesaje, formulación/producción, muestreo, acondicionamiento, almacenamiento y/o distribución.

**Contaminación cruzada:** Contaminación de una materia prima, producto intermedio, granel, o producto terminado durante la manufactura o fabricación por la presencia de entidades físicas, químicas o biológicas indeseables procedentes de otra materia prima, producto o proceso o producto diferente, durante cualquier etapa del proceso de producción.

**Contrato con terceros:** Acuerdo privado entre partes que se obligan sobre materia determinada, y cuyo cumplimiento puede ser exigido. Es un acuerdo de voluntades que genera derechos y obligaciones para las partes.

**Control de calidad:** Sistema planificado de actividades cuyo propósito es verificar la calidad del muestreo, especificaciones y ensayos de un producto, así como los procedimientos de la organización,

documentación y autorización que aseguren que los ensayos necesarios y relevantes son llevados a cabo y que no se autorice el uso de materiales ni la expedición de productos para su distribución o venta, sin que se haya establecido que su calidad es satisfactoria.

**Control de cambios:** Programa o sistema para documentar cualquier cambio o variación que se realice sobre cualquier proceso alcanzado por las Buenas Prácticas de Manufactura.

**Control de proceso:** Pruebas, ensayos y mediciones realizados durante la producción incluyendo el acondicionamiento, destinado a asegurar que el producto resultante cumple con las especificaciones establecidas. El control del ambiente o del equipo puede considerarse también como parte del control durante el proceso.

**Cuarentena:** Situación de las materias primas o del material de acondicionamiento y de los productos intermedios, a granel o terminados, que se encuentran aislados físicamente o de otra forma efectiva mientras se toma la decisión de su aprobación o rechazo.

**Desinfección:** proceso destinado a eliminar la mayoría o todos los microorganismos patógenos, excepto las esporas bacterianas, en objetos inanimados.

**Despacho:** Proceso mediante el cual se gestiona la salida de la mercadería, a través de la generación de la documentación necesaria hasta el embarque del producto en el transporte correspondiente. La misma puede incluir diferentes productos y cada uno de ellos se puede conformar por diferentes lotes.

**Desvío:** Incumplimiento de requisitos determinados por el Sistema de Gestión de Calidad o necesarios para mantener la calidad, seguridad y eficacia de los productos.

**Devolución:** Retorno al fabricante o distribuidor de un medicamento que puede presentar o no un desvío de la calidad o de cualquier otra índole.

**Eficacia:** Capacidad de un medicamento para producir los efectos terapéuticos propuestos.

**Elaboración, Fabricación, Manufactura o Producción:** Conjunto de operaciones secuenciales y procesos de transformación de materiales y productos, que se realizan desde el ingreso de las materias primas a la planta hasta la liberación del producto debidamente acondicionado para su venta al público.

**Elaboración en campañas:** Planificación de la producción con dedicación de área en el tiempo. Se elaboran una serie de lotes del mismo producto/grupo de activo consecutivos.

**Elaboración en tercero o Maquila:** Acción que una empresa elaboradora (maquilador) realiza para otra empresa (maquilado), y que consiste en ejecutar una, varias o la totalidad de las operaciones del proceso de producción de un medicamento veterinario.

**Envase o material de acondicionamiento:** Material empleado en el acondicionamiento de un producto farmacéuticos, pero excluyendo cualquier otro envase exterior usado en el transporte. Los materiales de acondicionamiento pueden ser primarios o secundarios si están o no destinados a estar en contacto directo con el producto.

**Esclusa:** Espacio cerrado con dos o más puertas, interpuesto entre dos o más áreas, con el fin de controlar la circulación de aire y la limpieza de dichas áreas, cuando se pasa a las mismas. Las esclusas se diseñan para su uso por personas, materiales propios de la fabricación, objetos y equipos.

**Especificaciones:** Lista de requerimientos que deben cumplir los productos o materiales utilizados u obtenidos durante la elaboración.

**Estabilidad:** Mantenimiento de las especificaciones señaladas y aceptadas en la monografía de registro de un medicamento veterinario, desde su preparación y durante todo el tiempo de conservación del mismo en que estas condiciones no varíen, de forma de asegurar la calidad, seguridad y eficacia del producto durante su vida útil. Los estudios de estabilidad permiten establecer la fecha de vencimiento de un producto y su condición de almacenamiento.

**Estándar o patrón de referencia primario:** Aquella sustancia que ha demostrado, a través de una serie de análisis, ser un material de alta pureza obtenido de una fuente reconocida internacionalmente tales como los estándares farmacopeicos u otras marcas internacionales. Son ejemplos fármacos, impurezas, productos de degradación y reactivos altamente caracterizados y de elevada pureza. También son considerados estándares primarios las sustancias caracterizadas como tales por proveedores acreditados bajo la norma ISO 17034 (General requirements for the competence of reference material producers) e ISO 31 (Reference materials — Contents of certificates, labels and accompanying documentation) u otros proveedores de ensayos con reconocimiento oficial.

**Estándar secundario, patrón de referencia secundario o patrón de trabajo:** Sustancia de calidad y pureza establecida, la cual es comparable con un estándar de referencia primario o patrón primario.

**Etiqueta – Rotulo.** Identificación adherida, impresa o litografiada, bien sea como, caracteres pintados o grabados a calor, presión, o por otro método, aplicados directamente sobre recipientes, envases, empaques o envoltorios o cualquier otro protector.

**Experto:** Persona que debe poseer educación científica y experiencia práctica que le permitan tener criterio profesional independiente, basado en la aplicación de principios científicos a los problemas prácticos que se presenten en la producción y control de la calidad de los productos farmacéuticos.

**Fecha de fabricación o fecha de manufactura:** Fecha colocada en el material de empaque primario y secundario de cada lote de producto, en la cual se refiere al mes y año en que se llevó a cabo la fabricación.

**Fecha de expiración o vencimiento:** Fecha colocada en el material de empaque de un producto por lote fabricado, para indicar la fecha hasta la cual el producto demuestre satisfacer las especificaciones de calidad.

**Fecha de re-testeo:** Fecha establecida por el fabricante de la materia prima/insumos, basada en estudios de estabilidad, después de la cual el material debe ser re analizado para asegurar que todavía se mantiene adecuado para el uso, conforme los ensayos de estabilidad definidos por el fabricante de la materia prima/insumo, manteniendo las condiciones de almacenamiento preestablecidas, siendo solamente aplicable cuando el plazo de validez no fue establecido por el fabricante de materia prima/insumo.

**Re-análisis:** Análisis requerido para verificar que el materia prima, material de acondicionamiento o producto terminado, cumple las especificaciones con las que fue aprobado originalmente, siempre que esté dentro de su plazo de vida útil.

**Filtro HEPA:** Filtro de aire particulado de alta eficiencia (High Efficiency Particulate Air, por sus siglas en inglés).

**Forma farmacéutica:** Estado físico o físico-químico, relacionado con la vía de administración, en que se presenta el medicamento para que pueda ser usado y produzca su efecto (terapéutico, diagnóstico, profiláctico o eutanásico).

**Fórmula maestra/ fórmula patrón:** Documento que establece los materiales de partida y las respectivas cantidades a ser usadas para producir y acondicionar un medicamento veterinario, incluida una descripción de las operaciones de producción (procedimiento) y detalles de los controles específicos a ser usados durante el proceso.

**Fraccionador o maquilador:** Establecimiento que se dedica a envasar y/ o empacar un medicamento veterinario, incluyendo acciones de reprocesos para estas actividades.

**Impureza:** Parámetro de calidad que cuantifica la existencia de sustancias que son ajenas a una determinada materia prima o producto. En el caso de productos biológicos se refiere, además, a la presencia de microorganismos o componentes ajenos a una determinada cepa o producto.

**Laboratorio fabricante, elaborador o productor:** Poseedor de una autorización para la fabricación de medicamentos de acuerdo a la reglamentación sanitaria de cada país, que se dedica a producir productos veterinarios o que participa en algunos de sus procesos. Se incluyen los fabricantes para terceros (maquiladores).

**Compendios oficiales:** Aquellos reconocidos por los países mediante disposiciones reglamentarias vigentes. (ejemplo Farmacopeas).

**Licencia sanitaria, habilitación o autorización de funcionamiento:** Documento emitido por la autoridad competente que autoriza al laboratorio fabricante para la manufactura de medicamentos veterinarios previo cumplimiento de los requisitos establecidos.

**Limpieza:** Es un procedimiento de aseo que se aplica para remover la suciedad y residuos visibles.

**Lote, serie, partida:** Cantidad definida de materia prima, producto terminado o material de envase, elaborado en un solo en uno o mas procesos, que debe ser homogéneo e identificarse con una expresión numérica o alfanumérica impresa en rótulos y etiquetas.

**Maquila:** Ver **Elaboración en terceros.**

**Materia prima:** Toda sustancia (activa o inactiva) de calidad definida empleada en la producción de un producto farmacéutico veterinario, ya sea que permanezca inalterada, se modifique o desaparezca en el transcurso del proceso.

**Materiales:** Toda materia prima, material de empaque o acondicionamiento que es empleado en la producción de un producto.

**Medicamento veterinario:** Toda preparación farmacéutica que contiene sustancias naturales o sintéticas o una mezclas de éstas que se destinan al uso en los animales, en forma individual o colectiva, directamente o mezclada con el alimento o agua de bebida, con fines de curación, alivio, eutanasia, diagnóstico y/o prevención de las enfermedades o de sus síntomas o al restablecimiento, corrección o modificación de las funciones fisiológicas, estimulación de la inmunidad activa o al otorgamiento de la inmunidad pasiva. Se incluyen farmacológicos, ectoparasiticidas y biológicos.

**Muestra:** Cantidad representativa de un producto o material tomado de un lote o proceso de producción con fines de análisis, control de calidad o validación. Las mismas pueden extraerse en cualquier parte del proceso.

**Muestra de retención (Contra-muestra):** Unidades representativa de cada lote de producto terminado, materia prima o material de envase, almacenada por un período de tiempo establecido.

**Muestreo:** Procedimiento establecido para realizar la toma de una muestra homogénea.

**Operación crítica:** Operación en el proceso de manufactura que puede causar una variación en la calidad del producto farmacéutico veterinario.

**Orden de envasado y empaque:** Documento que especifica las cantidades de material de envase y empaque que son utilizadas en el acondicionamiento de un lote.

**Orden de producción:** Documento en el que se registra la fórmula farmacéutica, las cantidades de cada ingrediente y la autorización de producción. Deben completarse con datos obtenidos durante la producción e incluir información de la fórmula maestra/fórmula de producción.

**Persona autorizada:** Persona reconocida por la autoridad como la responsable de asegurar que cada lote de producto terminado haya sido manufacturado, controlado y aprobado para su liberación de conformidad con las leyes y reglamentaciones vigentes del país. Puede denominarse Director Técnico o Responsable técnico.

**Política de calidad:** Conjunto de directrices y objetivos de una organización con respecto a la calidad, expresados de manera formal por la alta gerencia

**Potencia Biológica.** Medida del efecto terapéutico o preventivo de un Medicamento veterinario para producir una respuesta.

**Principio activo /ingrediente activo /ingrediente farmacéutico activo:** Sustancia o mezcla de sustancias con efecto farmacológico específico o bien que, sin poseer actividad farmacológica, al ser administrada al organismo adquieren dicha propiedad. Se incluyen aquellas sustancias utilizadas directamente en el organismo para el diagnóstico.

**Procedimiento:** Descripción de las operaciones que deben realizarse, las precauciones que deben tomarse y las medidas que deben aplicarse relacionadas directa o indirectamente con la producción de un medicamento.

**Procedimiento operativo estándar:** Documento escrito y autorizado que contiene instrucciones de las operaciones que deben realizarse, las precauciones que deben tomarse y las medidas que deben aplicarse relacionadas directa o indirectamente con la producción de un medicamento (por ejemplo, operación de equipos, mantenimiento y limpieza, control ambiental, muestreo e inspección).

**Proceso aséptico:** Aquel según el cual se extremen las medidas para evitar la contaminación microbiana de los productos, equipos y componentes que han sido previamente esterilizados o sanitizados.

**Producto a granel:** Producto que ha completado todas las etapas de producción, sin incluir el empacado o envasado primario.

**Producto intermedio o semielaborado:** Producto elaborado parcialmente que debe pasar aún por otras fases de la producción antes de convertirse en producto a granel.

**Producto terminado:** Producto que cumplió con todas las etapas de producción, incluyendo el envasado primario y secundario.

**Producto rechazado:** Producto que no cumple con uno o mas requisitos de especificaciones.

**Protocolo de validación:** Documento en el que se describen las actividades que se realizan en una validación, incluidos en los criterios de aceptación para la aprobación de un proceso o parte del mismo.

**Puesto:** Conjunto definido de tareas, responsabilidades y funciones asignadas a una persona en un determinado cargo.. Diseñado para contribuir al logro de los objetivos de la empresa, asociado a competencias, habilidades y requisitos específicos.

**Prueba de identidad:** Prueba diseñada para mostrar de manera inequívoca que las muestras examinadas contienen el o los componentes de la fórmula según las especificaciones.

**Pureza:** Grado en que un principio activo veterinario o materia prima contiene otros materiales extraños.

**Impureza:** Parámetro de calidad que cuantifica la existencia de sustancias que son ajenas a una determinada materia prima o producto. En el caso de productos biológicos se refiere, además, a la presencia de microorganismos o componentes ajenos a una determinada cepa o producto.

**Potencia Biológica.** Medida del efecto terapéutico o preventivo de un Medicamento veterinario para producir una respuesta.

**Kit de diagnóstico:** Paquete de artículos, reactivos o sustancias químicas, enzimáticas, biológicas, naturales o sintéticas, que se utiliza con fines de diagnóstico *in vitro* de enfermedades animales en una prueba específica.

**Reactivos para diagnóstico:** Sustancia o preparación individual (biológica, química, enzimática) utilizada dentro de una prueba diagnóstica *in vivo* o *in vitro* que se utiliza en forma individual.

**Recuperación o mezcla.** Introducción total o parcial de un lote anterior con la calidad requerida, en otro lote en una fase determinada de la producción.

**Registro de producción/registro de lote (batch record):** Documento que recopila la historia de cada lote de producto y todas las demás circunstancias importantes que pueden afectar a la calidad del producto final.

**Rendimiento:** Comparación, con un margen de tolerancia por las variaciones normales entre la cantidad del producto o materiales teóricamente producidos o empleados y la cantidad realmente producida o empleada.

**Reproceso** Tratamiento de un lote, total o parcial, de producto de calidad inaceptable, a partir de una fase determinada de la producción, de forma que esa calidad pueda hacerse aceptable mediante una o más operaciones adicionales.

**Re-trabajo:** Someter un producto en proceso a una etapa de manufactura alternativa, debido a que no se llegaron a cumplir las especificaciones predeterminadas.

**Sanitización** es el proceso mediante el cual se reducen significativamente los microorganismos viables (como bacterias, virus y hongos) en superficies previamente limpias, hasta niveles que se consideran seguros para o adecuados para un entorno controlado, mediante el uso de agentes químicos o físicos.

**Sistema Cerrado de Producción:** Es aquel en el cual una sustancia o medicamento veterinario no está expuesto al ambiente de su entorno inmediato durante la producción. Esto disminuye los riesgos de contaminación cruzada.

**Trazabilidad:** Serie de procedimientos que permiten seguir la evolución histórica de un producto en cada una de sus etapas productivas (con sus pasos y componentes) etapas de almacenamiento y distribución hasta la venta al consumidor final.

**Unidad de la Calidad:** Unidad organizativa independiente de producción que cumple las responsabilidades de control y aseguramiento de la calidad. Puede ser bajo la forma de unidades

separadas de Aseguramiento de la Calidad y Control de la Calidad o como un único individuo o grupo, dependiendo del tamaño y estructura de la organización.

**Validación:** Proceso documentado que demuestra con alto grado de seguridad, que un procedimiento, método, sistema, equipo o proceso cumple consistentemente con las especificaciones y estándares predefinidos para este.

## 2. Organización y personal

### 2.1. Organización

La organización de la empresa debe estar documentada en un organigrama general que indique claramente la estructura jerárquica y que incluya organigramas específicos de las diversas subunidades que conforman el laboratorio de los departamentos. Estos deben estar controlados, codificados, actualizados y firmados por las personas responsables. El organigrama debe ser divulgado y conocido en toda la organización.

Los cargos deben estar acorde con lo indicado en la reglamentación vigente de cada país.

Debe existir una descripción escrita de las funciones, responsabilidades, autoridad y sustitución de cada cargo que se encuentre señalado en el organigrama y se debe especificar el grado académico, la formación, la experiencia y las habilidades que el personal debe tener para ocuparlos. Debe tener la suficiente autoridad para llevar a cabo sus responsabilidades y debe estar formalmente establecida y esta información debe ser archivada.

### 2.2. Personal

Todo el personal debe ser competente en los principios de BPM que los afectan, debiendo recibir capacitación inicial y continua.

El laboratorio fabricante debe disponer de personal con la calificación y/o experiencia práctica necesaria. Los profesionales calificados, responsables de las unidades de investigación y desarrollo, producción, control y garantía de la calidad deben tener competencia técnica para el puesto que ocupen. Los responsables por la producción y por el control de la calidad deben ser independientes uno de otro.

Toda persona que trabaje en la industria farmacéutica veterinaria debe tener preparación académica, capacitación y experiencia o una combinación de esas condiciones, para ocupar el puesto al que se le asigne.

El área encargada de los Recursos Humanos deberá de guardar y de actualizar junto con los Directores, Gerentes, Jefes y Supervisores de área los siguientes documentos:

- A. Los perfiles de puesto de todas las áreas productivas, de calidad, almacenes, y de investigación y desarrollo además de las áreas administrativas y comerciales.
- B. Los programas anuales de capacitación

- C. Los programas de inducción del personal
- D. Los organigramas
- E. Las políticas relacionadas con el personal.
- F. Programa de exámenes médicos.

### 2.2.1. Responsabilidades del personal Clave

#### 2.2.1.1. Director Técnico/Responsable Técnico.

El laboratorio fabricante de medicamentos veterinarios debe tener una Dirección Técnica, cuyo puesto estará incluido dentro del organigrama general y debe ser informado al "Organismo Oficial Competente" conforme a la legislación de cada país.

En el organigrama se debe demostrar el acceso inmediato a la Gerencia y debe implementar mecanismos para mitigar el riesgo potencial de conflicto de interés.

Esta dirección es responsable de cuanto afecte la eficacia, seguridad y calidad de los productos que se formulen, elaboren, manipulen, fraccionen, almacenen y comercialicen, así como el cumplimiento de las disposiciones legales y reglamentarias que demande la operación del establecimiento y la liberación del lote.

La función de aprobación de la liberación de un lote de producto terminado puede ser delegado a una persona designada (persona autorizada) con calificación y experiencia adecuada que liberará el producto de acuerdo con un procedimiento aprobado.

La responsabilidad legal estará de acuerdo a la legislación de cada país. En casos de jornadas continuas o extraordinarias el Director Técnico debe garantizar los mecanismos de supervisión de acuerdo con la legislación de cada país.

#### 2.2.1.2. Dirección de Producción:

La dirección de producción debe:

- a) Asegurar que los productos se fabriquen y almacenen en concordancia con la documentación aprobada, a fin de obtener la calidad prevista.
- b) Aprobar los documentos maestros relacionados con las operaciones de producción, incluyendo los controles durante el proceso y asegurar su estricto cumplimiento.
- c) Garantizar que la orden de producción esté completa y firmada por las personas designadas.
- d) Vigilar el mantenimiento del departamento en general, instalaciones y equipo.
- e) Garantizar que los procesos de producción se realizan bajo los parámetros definidos.
- f) Asegurar la aplicación de procesos adecuados para la validación y calibración de los equipos de control, garantizando que estos sean debidamente registrados y que sus reportes estén disponibles.
- g) Asegurar que los registros de producción sean llenados, evaluados, y firmados por la persona designada para este fin.

- h) Asegurar que se lleve a cabo la capacitación inicial y continua del personal de producción y que dicha capacitación se adapte a las necesidades.
- i) Otras funciones inherentes al puesto.

#### **2.2.1.3. Dirección de Control de la Calidad:**

La dirección de Control de Calidad debe:

- a) Aprobar o rechazar, según procede, las materias primas, materiales de envase y empaque, producto intermedio, a granel y terminado.
- b) Evaluar los registros de los lotes.
- c) Garantizar que todos los análisis o pruebas necesarias se lleven a cabo.
- d) Aprobar las especificaciones, instrucciones de muestreo, métodos de análisis y otros procedimientos de control de la calidad.
- e) Aprobar y rechazar los análisis que se realicen bajo contrato.
- f) Verificar el mantenimiento de las edificaciones del departamento y el equipamiento.
- g) Garantizar que se lleve a cabo la validación apropiada, incluyendo las de los procedimientos analíticos y las calibraciones del equipamiento de control.
- h) Garantizar que se realice el entrenamiento inicial y continuo del personal de control de la calidad, de acuerdo con sus necesidades.
- i) Otras funciones inherentes al puesto.

#### **2.2.1.4. Dirección de Aseguramiento de la Calidad:**

La Dirección de Aseguramiento de Calidad debe:

- a) Garantizar que se cumpla con las Buenas Prácticas de Manufactura recomendadas por esta guía, así como con las normas legales y técnicas de la Autoridad Sanitaria, que permitan fabricar y comercializar productos de calidad.
- b) Velar porque se elabore, mantenga y asegure un sistema de gestión de la calidad de manera que garantice la calidad de los productos y de los procesos.
- c) Elaborar, mantener y asegurar el cumplimiento del Plan Maestro de Validación, de acuerdo con lo establecido por esta guía
- d) Elaborar y revisar el cumplimiento de los programas establecidos dentro del sistema de gestión.
- e) Realizar auditorías internas o autoinspecciones para el cumplimiento del programa respectivo.
- f) Participar en el proceso de, evaluación y aprobación de proveedores.
- g) Coordinar y responder por la atención e investigación de los reclamos sobre productos asegurando que sus resultados sean reportados a las autoridades competentes, cuando corresponda.
- h) Coordinar y responder por todo lo relacionado con retiro de productos del mercado.
- i) Elaborar y supervisar el sistema de gestión de la documentación.
- j) Liberar cada serie o lote de producción para su distribución al mercado si fue autorizado para esto por parte de la Dirección Técnica.

En aquellos casos donde no existe separación de la Dirección de Control de la Calidad y de Aseguramiento de la Calidad, sino que existe una Unidad de la Calidad, ésta deberá cumplir con la responsabilidad de ambas Direcciones.

### **2.2.2. Responsabilidades compartidas de la dirección de producción y de la unidad de la calidad.**

Los responsables por la Producción y por la Unidad de la Calidad deben ser independientes entre sí y compartir o ejercer responsabilidades relativas a la calidad, las cuales son:

- a) Autorizar los procedimientos escritos y otros documentos, incluyendo sus modificaciones.
- b) Vigilar y controlar las áreas de producción.
- c) Vigilar la higiene de las instalaciones de las áreas productivas.
- d) Calificar y calibrar los equipos e instrumentos.
- e) Validar los procesos.
- f) Capacitar al personal.
- g) Participar en la selección, evaluación (aprobación) y control los proveedores de materiales, de equipo y otros involucrados en el proceso de producción.
- h) Aprobar y controlar la producción por terceros.
- i) Establecer y controlar las condiciones de almacenamiento de materiales y productos.
- j) Conservar la documentación.
- k) Vigilar el cumplimiento de las Buenas Prácticas de Manufactura.
- l) Inspeccionar, investigar y muestrear con el fin de controlar los factores que puedan afectar a la calidad.

### **2.3. Capacitación**

Todo empleado de nuevo ingreso o que cambie sus funciones o de puesto, debe recibir inducción en un plazo de tiempo pre establecido. No podrá asumir sus nuevas funciones y responsabilidades hasta tanto su inducción y entrenamiento hayan finalizado.

La asistencia a esta capacitación debe quedar documentada. La capacitación debe ser general en las Buenas Prácticas de Manufactura y específica de acuerdo con las funciones y atribuciones asignadas, antes de ingresar a su puesto de trabajo. El personal administrativo debe recibir inducción general en Buenas Prácticas de Manufactura.

Todo empleado regular, ya sea interno o externo, que preste servicio al laboratorio en sus instalaciones, debe recibir capacitación continua y acorde con las funciones propias del puesto, de igual manera con las regulaciones y procedimientos de las Buenas Prácticas de Manufactura en todo aquello relacionado con el puesto de trabajo que ocupa y debe quedar documentada.

La capacitación en Buenas Prácticas de Manufactura, debe realizarse, de acuerdo a una planificación establecida y aprobada y debe garantizar el conocimiento de dichas prácticas. Esta debe efectuarse como mínimo una vez al año.

Se debe realizar una evaluación tanto del programa de capacitación como de cada capacitación recibida, su ejecución y resultados de acuerdo con una planificación establecida, quedando debidamente documentada. Se debe establecer un parámetro mínimo de aceptación

Cuando los resultados de la evaluación aplicada no sean satisfactorios, el establecimiento debe tomar las acciones correctivas necesarias hasta que los mismos sean aceptables.

Se restringirá el acceso de los visitantes o del personal no específicamente capacitado a las áreas de producción y control de calidad. Si esto fuera inevitable, se les dará capacitación especialmente sobre higiene personal y uso de ropa protectora. Dicho ingreso debe ser objeto de supervisión.

Esta restricción se indicará mediante cartelería colocada visiblemente antes del ingreso a dichas áreas.

El visitante que preste servicios al laboratorio en sus instalaciones debe ser supervisado por personal de laboratorio. En caso de que ingrese sin acompañantes debe estar calificado y ser capacitado en BPM antes de su ingreso; esta capacitación debe registrarse y archivarse

El personal que trabaje en instalaciones especiales, donde se manejen sustancias activas, tóxicas, infecciosas o sensibilizantes ( $\beta$ -lactámicos, Citostáticos y hormonales), debe recibir capacitación específica, la cual debe evaluarse en forma periódica. Se deben mantener los registros y aplicar las acciones necesarias en caso de encontrar resultados no conformes durante las evaluaciones del personal

## 2.4. Salud e higiene del personal

### 2.4.1. Salud del Personal

Todo el personal al ser contratado y durante el tiempo de empleo debe someterse a exámenes médicos, de acuerdo con las áreas de desempeño, para asegurar que sus condiciones de salud no afectan la calidad del producto que se está fabricando. El fabricante será el responsable de que el personal presente anualmente o de acuerdo con la legislación de cada país, la certificación médica o su equivalente sobre su estado de salud, enfatizando si padece de alguna enfermedad infectocontagiosa que pueda afectar a los productos.

El personal que trabaja en áreas de producción de sustancias químicas o biológicas peligrosas, como  $\beta$ -lactámicos, Ectoparasiticidas, microorganismos potencialmente peligrosos, citostáticos, hormonales así como agentes zoonóticos y antropozoonóticos, deben mantener controles especiales de salud de acuerdo a la legislación vigente en cada país para este tipo de sustancias, de manera que, se garantice la integridad física del mismo.

No debe intervenir en la producción de medicamentos veterinarios ninguna persona afectada por una enfermedad infecciosa o que tenga heridas abiertas en la superficie del cuerpo. El fabricante debe instruir al personal para que informe acerca de todos los estados de salud que puedan influir negativamente en la calidad de los productos.

#### **2.4.2. Higiene del personal.**

Los procedimientos relacionados con la higiene personal incluyendo el uso de ropa protectora y el equipo de protección personal, se aplican a todas las personas que ingresan a las áreas de producción y Unidad de la Calidad, incluyendo empleados temporales, permanentes y visitantes.

Las ropas usadas, si fuese necesario reutilizarlas, deben almacenarse en contenedores separados y cerrados hasta que sean debidamente lavados y si fuese necesario, sanitizados, esterilizados o inactivados.

El establecimiento debe contar con una lavandería para el lavado específico de las ropa protectoras (uniformes) que se reutilicen o contratar a una empresa que les tercerice el servicio.

Para el caso de microrganismos peligrosos, estos deben ser inactivados previamente antes de lavarse o ser enviados a la empresa tercierizada.

Los uniformes del personal que trabaje en las áreas de alto riesgo, debe contar con equipo de lavado separado y garantizar que no se mezclen con los uniformes de uso convencional.

Los requerimientos de higiene del personal para cada tipo de área se deben definir por escrito.

Toda persona involucrada en el proceso de producción debe tener buenos hábitos higiénicos. Será obligación del personal lavarse las manos antes de ingresar a las áreas de producción, especialmente después de utilizar los servicios sanitarios, antes y después de comer.

Se deben colocar rótulos visibles con instrucciones referentes a esta obligación.

#### **2.4.3. Protección del personal.**

Los requerimientos de indumentaria para cada tipo de área se deben definir por escrito. Se debe incorporar el uso de elementos de protección personal de acuerdo con un análisis de riesgo.

El personal dedicado a la producción, que esté en contacto directo con materias primas, intermedio o semielaborado, productos a granel, debe usar uniforme de manga larga, limpio, sin bolsillos, confortable y confeccionado con un material que no desprenda partículas, botones escondidos; y protección como gorros que cubran la totalidad del cabello, mascarillas, cubre barba (cuando aplique) guantes y zapatos especiales (cerrados, suela antideslizante).

#### **2.4.4. Prohibiciones en las áreas de producción, almacenamiento y laboratorio de Control de Calidad.**

Se prohíbe comer, beber, fumar, vapear, masticar, así como guardar comida, plantas, bebidas, cigarrillos, vaporizadores, medicamentos u objetos personales en las áreas donde esas puedan influir negativamente en la calidad de los productos.

El personal no debe usar maquillaje, joyas, relojes, teléfonos celulares, radio-localizadores, ni ningún instrumento ajeno al uniforme, en áreas de riesgo para el producto. No debe llevar barba o bigote al descubierto, durante la jornada de trabajo en los procesos de dispensado, producción y fraccionamiento (envase/empaque). El uniforme de trabajo debe ser usado exclusivamente en las áreas para las que fue

diseñado, según los procedimientos que lo definen. Esta prohibición debe indicarse mediante cartelería visible colocada previo al ingreso al área de producción.

#### **2.4.5. Controles microbiológicos sobre el personal**

De acuerdo a las áreas de desempeño, el laboratorio debe realizarle al personal los controles microbiológicos de manos y otros, de acuerdo a un programa y procedimiento establecido

### **3. Edificios e Instalaciones.**

#### **3.1. Generalidades**

Las instalaciones deben localizarse, diseñarse, construirse, remodelarse y mantenerse de forma conveniente a las operaciones que deben realizarse. Su disposición y diseño deben tender a minimizar el riesgo de errores, permitir la limpieza y mantenimiento efectivo, evitar la contaminación cruzada, la acumulación de polvo o suciedad y, en general, cualquier efecto negativo sobre la calidad de los productos.

Las instalaciones deben diseñarse y equiparse con la debida protección contra el ingreso de fauna nociva (animales y/o vectores).

La edificación debe estar diseñada para garantizar el flujo lógico de materiales y personas, evitando contaminación y contraflujos.

Donde se genere polvo, debe tomarse medidas para evitar la contaminación cruzada y facilitar la limpieza.

Las áreas deben ser exclusivas para el uso previsto y evitar la presencia de materiales o equipos ajenos a las tareas que allí se desarrollan.

Se debe disponer de equipamiento para el cumplimiento de la seguridad industrial y ocupacional según la normativa de cada país.

Las instalaciones deben estar ubicadas en un ambiente tal, que, consideradas en conjunto con las medidas destinadas a proteger las operaciones de producción, ofrezcan el mínimo riesgo de contaminar materiales o productos.

Las condiciones de iluminación, temperatura, humedad y ventilación no deben influir negativamente, directa o indirectamente en los productos durante su producción y almacenamiento ni en los equipos. Estas deben ser monitoreadas y controladas.

#### **3.2. Planos y diagramas**

El laboratorio fabricante debe contar como mínimo con los siguientes planos y diagramas codificados actualizados (pueden unificarse según se considere).

- a. Planos de construcción y remodelaciones.
- b. Plano o diagrama de distribución de áreas.
- c. Diagrama de flujo de personal.

- d. Diagrama de flujo de materiales, e independiente el de residuos peligrosos debe incluir ruta de residuos peligrosos (ruta sanitaria).
- e. Diagrama de flujo de procesos.
- f. Plano de servicios (aire, aire comprimido, aguas, desagües, aguas servidas, aguas negras, electricidad, vapor, vapor puro y gases). Se debe indicar el flujo y contenido de la tubería, de acuerdo con la legislación de cada país.
- g. Plano o diagrama de evacuación del personal en caso de emergencia
- h. Plano de ubicación de salidas de emergencia.
- i. Diagrama de ubicación de las duchas y lavados de ojos de emergencia.
- j. Plano del sistema de tratamiento de aguas para la producción.
- k. Diagrama de ubicación del control de plagas.
- l. Diagrama de ubicación de los extintores y salidas de agua.

### **3.3. Mantenimiento**

El laboratorio fabricante debe ser mantenido en adecuadas condiciones de uso, mediante el establecimiento, implementación y ejecución de un Programa Anual de mantenimientos preventivos y restaurativos. Deben existir procedimientos y registros de los mantenimientos realizados periódicamente a las instalaciones y edificios.

### **3.4. Servicios y drenajes o desagüe**

Las tuberías, artefactos lumínicos, puntos de ventilación y otros servicios deben ser diseñados y ubicados de tal forma que no causen dificultades en la limpieza. Siempre que sea posible, su mantenimiento debe efectuarse fuera de las áreas productivas

Los drenajes deben ser diseñados y ubicados de manera que no permita la contracorriente. Deben tener tapas de tipo sanitario y contar con drenaje sifonado

### **3.5. Flujos y ubicación de los equipos y materiales**

El flujo de los materiales y del personal a través del laboratorio fabricante debe estar diseñado de tal manera que no permita confusión, contaminación ni errores. Las áreas de acceso restringido deben estar debidamente delimitadas e identificadas.

Las áreas de producción, almacenamiento y control de calidad no deben utilizarse como lugar de paso por el personal que no trabaje en las mismas.

Las áreas de trabajo y almacenamiento deben permitir la ubicación lógica de los equipos y materiales de tal forma que se reduzca al mínimo el riesgo de confusión entre los distintos productos y sus componentes, se evite la contaminación cruzada, se reduzca el riesgo de omisión y aplicación errónea de cualquiera de las operaciones de producción o control. Los equipos y los materiales deberán de estar debidamente identificados e indicar su estatus de limpieza y de utilización.

### 3.6. Tipos de Áreas.

#### 3.6.1. Areas y su uso según la interrelación con su entorno:

Deben existir, según corresponda al tipo de producto, distintas categorías de áreas en la planta de elaboración de medicamentos veterinarios, con la finalidad de:

- Proteger la calidad del producto
- Proteger la salud de las personas
- Evitar la contaminación cruzada
- Evitar la contaminación del medio ambiente
- Minimizar el impacto sobre la resistencia antimicrobiana

Se definen a continuación, estas categorías según la interrelación con su entorno y la calidad del aire contenido, en secuencia de requisitos crecientes y ejemplificando en cada caso para mayor claridad.

##### 3.6.1.1. Área segregada o separada:

A los fines de esta guía se define como un área separada de las demás por medio de barreras físicas completas. No implica edificios independientes, ni área autónoma, ya que puede compartir aspectos operativos (personal, equipos, aire, etc.) con otras áreas. Como ejemplos de uso de esta área son: área de granulación, área de comprimidos, área de soluciones orales, área de suspensiones, área de polvo

##### 3.6.1.2. Área autónoma o independiente:

A los fines de esta guía se define como un área segregada, con equipamiento dedicado. Debe estar provista de sistemas de contención para evitar la contaminación hacia el exterior. Debe contar con un sistema de manejo del aire que evite la contaminación hacia el exterior, además de tratamiento de efluentes líquidos y sólidos con ese mismo fin. No necesariamente implica área autocontenida.

##### 3.6.1.3. Área autocontenida:

Instalaciones o locales que contienen separación total de todos los aspectos de una operación, personal, equipamiento móvil y sistema de aire. Debe contar con procedimientos, controles y monitoreos propios y bien establecidos.

El diseño debe asegurar la ausencia de escape del aire hacia el ambiente exterior, así como también el ingreso no controlado del mismo, para la protección del producto. Ejemplos son el uso de diferencial de presiones y filtración absoluta. Debe contar con procedimientos apropiados de descontaminación de ropas. Requiere de tratamiento de los efluentes líquidos y sólidos que aseguren la inactivación de los mismos. Incluye barreras físicas, equipamiento y ropa del personal para uso propio. Debe poseer sistema de aire independiente, pero no implica necesariamente edificios separados. Es un área clasificada

#### 3.6.2. Áreas limpias o clasificadas.

A los fines de esta guía se define como un área que tiene un ambiente definido de control microbiano y de partículas; construida de modo de reducir la introducción, generación y retención de contaminantes en ella.

Esta categoría, es aplicable a cualquiera de los tipos de área descriptos en el punto 3.5. La categoría de productos a ser elaborados bajo esta categorización depende de los requisitos de la forma farmacéutica.

La categorización del área, se realiza en base a referencias internacionales [Ver anexo 2: Elaboración de Productos Estériles \(en etapa de redacción\)](#).

Debe contar con procedimientos, controles y monitoreos bien establecidos. [Debe poseer una constancia de clasificación, según la legislación de cada país.](#)

### 3.6.3. Área Dedicada o exclusiva.

El **área dedicada o exclusiva**, es aquella que se destina específicamente a la elaboración de un producto o grupo específico de productos. Se trata de una clasificación basada en el uso dado al área y puede aplicarse a cualquiera de los tipos de áreas descriptos en el punto 3.6.1.

Estas áreas pueden a su vez, clasificarse según lo descripto en el punto 3.6.2 según los requisitos de las formas farmacéuticas elaborados.

Estos grupos, pueden ser definidos por las características particulares específicas de sus principios activos (toxicidad, sensibilidad, labilidad).

Pueden utilizarse criterios por grupo de compuestos o por sus usos avalados por un análisis de riesgo.

Debe definirse claramente, el criterio utilizado para agrupar los productos que se elaboren en esta área, salvo aquellos en donde los requisitos para su elaboración son asignados en esta guía como “Instalaciones especiales”.

## 3.7. Instalaciones especiales

### 3.7.1. Generalidades.

Existen medicamentos veterinarios cuyos activos, obligan al uso de instalaciones especiales para su elaboración.

Para concepto de esta guía, se requiere:

- **Área autocontenida y exclusiva para cada uno de los siguientes grupos:**
  - o Productos Biológicos.
  - o Hormonales con efecto sobre la reproducción humana.
  - o Citostáticos.
- **Área autocontenida** para β-Lactámicos.
- **Área autónoma y exclusiva** para Ectoparasiticidas.

A estos requisitos deben agregarse los requerimientos de áreas Limpias o clasificadas según corresponda a la forma farmacéutica a elaborar.

### 3.7.2. Requisitos para todas las instalaciones especiales.

Deben demostrar que no hay contaminación cruzada y contaminación al exterior.

Los medicamentos veterinarios no deben ser elaborados en las mismas instalaciones que productos agroquímicos (herbicidas, plaguicidas, pesticidas, etc.) a excepción, de aquellos activos que son comunes a ambas industrias. En este caso, las instalaciones y procesos deben cumplir los requisitos para medicamentos veterinarios. Los productos de ambas industrias deben ser elaborados en campañas separadas.

### **3.7.3. Para Productos biológicos, citostáticos y hormonales con efecto sobre la reproducción.**

Estos productos deben ser elaborados en exclusividad en estas instalaciones, no permitiéndose la inclusión de ningún otro grupo, aun por campaña (dedicadas en el tiempo)

### **3.7.4. Para penicilánicos y cefalosporínicos ( $\beta$ -lactámicos).**

Los productos conteniendo  $\beta$ -lactámicos no requieren de instalaciones exclusivas.

Se tomarán todas las medidas necesarias para evitar la contaminación cruzada y cualquier riesgo para la seguridad del trabajador de acuerdo con ésta guía.

Se seguirán los procedimientos de descontaminación y limpieza adecuados y validados.

Los productos no  $\beta$ -lactámicos que se incluyan en estas áreas se elaborarán por campañas.

### **3.7.5. Para Ectoparasiticidas.**

Los requerimientos de instalaciones para Ectoparasiticidas toman en cuenta el alto riesgo asociado a su elaboración por la toxicidad de sus componentes tanto para la salud humana, animal y el medio ambiente.

También se contempla el riesgo asociado con el mayor tamaño de lote característico de estos productos, que incrementa las posibilidades de contaminación cruzada y de exposición del personal a estas sustancias.

Si bien esta categoría se denomina ectoparasiticidas, se comprende que el grupo de lactonas macrocíclicas se clasifican en endectocidas. Esta segregación, clasifica por grupo químico y no por acción farmacológica.

Es por ello que se definen dos sub-clasificaciones para su elaboración:

#### **A. Ectoparasiticidas de aplicación externa en animales o su hábitat:**

- Estos deberán ser formulados, envasados y rotulados en instalaciones, autónomas y exclusivas.
- En este sentido, se incluye en Cuadro 1, un listado de principios activos ectoparasiticidas cuya presencia en un medicamento veterinario los encuadra dentro de esta categoría.
- Se incluye en Cuadro 2, las excepciones que se contemplan.

#### **B. Ectoparasiticidas en formulaciones de uso interno (oral o Inyectables).**



- Estos podrán ser elaborados en áreas generales, por campañas, con validación de limpieza (ejemplos: avermectinas, benzoilureas, espinosinas, isoxazolinas, etc)
- Ambos cuadros, serán revisados periódicamente. Los ejemplos citados, no corresponden a todos los casos posibles.

**Cuadro 1. Listado Positivo de principios activos ectoparasiticidas que deben ser manipulados en instalaciones autónomas y exclusivas.**

<p>Los productos veterinarios que contengan al menos un principio activo incluido por su clasificación química en el listado siguiente deberán ser elaborados en instalaciones, autónomas y exclusivas.</p>	
<b>Clasificación.</b>	<b>Ejemplos.</b>
Amidinas – Dimidinas	Amitraz, Cimiazol
Carbamatos	Carbaril, Propoxur
Fenilpirazoles	Fipronil, Piriprol
Neonicotinoides	Imidacloprid, Tiametoxan
Organofosforados	Clorpirifós, Triclorfón, Diazinón, Diclorvós, Etión, Naftalofós.
Piretrinas y piretroides	Cipermetrina, Deltametrina, Permetrina, Tetrametrina, flumetrina.
Benzoilurea	<u>Fluazuron.</u>
<u>Lactonas macrocíclicas de uso externo.</u>	<u>Eprinomectina, ivermectina, moxidectina, doramectina, selamectina.</u>
<u>Isoxazolinas.</u>	<u>Fluralaner, afoxalaner, sarolaner.</u>

**Cuadro 2. Se contemplan las siguientes excepciones**

<b>Componente químico.</b>	<b>Condiciones.</b>
Triclorfón	cuando forma parte de productos a ser administrados por vía oral
Naftalofós / Benzoilurea	cuando forma parte de formulaciones inyectables
Amitraz	cuando forma parte de productos a ser administrados por vía ótica.
<u>Lactonas macrocíclicas y isoxazolinas.</u>	<u>La toxicidad de este grupo de activos permite realizarlo en líneas que elaboren otros grupos de activos, de los definidos en el punto 3.5.3.</u>

### 3.8. Almacenes o Áreas de almacenamiento

Deben tener suficiente capacidad para permitir el almacenamiento ordenado de diversas categorías de materiales y productos: materias primas, materiales de envase y empaque, productos intermedios, a granel, terminados, productos en cuarentena, aprobados, rechazados, devueltos o retirados.

Estas áreas deben cumplir con lo definido en el punto 3.3 de la guía CAMEVET de Buenas Prácticas de Almacenamiento, transporte y distribución de productos de uso veterinario.

Pisos, paredes y techos deben estar en buenas condiciones de conservación, deben ser de fácil limpieza y no deben afectar la calidad de los materiales y productos que se almacenan en el sitio.

Cuando los materiales de empaque iniciales y primarios y los productos intermedios o a granel estén expuestos a las condiciones ambientales del área, las superficies interiores (paredes, pisos y techos) deben ser lisas y libres de grietas y juntas abiertas, no deben desprender partículas y deben permitir una limpieza fácil y efectiva y, si es necesario, sanitización y/o desinfección.

Las áreas de almacenamiento deben diseñarse o adaptarse para asegurar las buenas condiciones de almacenamiento. Deben mantenerse limpias, ordenadas, a temperatura y humedad de acuerdo con las especificaciones de los materiales y productos. Debe quedar registro del control de temperatura y humedad.

Cuando el área de almacenamiento corresponda al resguardo de productos peligrosos, se deben aplicar los mecanismos de contingencia requeridos según el tipo de producto y su potencial riesgo.

En los casos en que se requiera condiciones especiales de temperatura y humedad estas deben establecerse, controlarse.

Los materiales deben almacenarse de manera que faciliten la **rotación** de los mismos según la regla "primero que vence primero que sale".

Los materiales y productos deben identificarse y colocarse sobre tarimas o estanterías que impidan el anidamiento de plagas pero que permitan la limpieza, el adecuado control de éstas y poder realizar la inspección física del área. Su gestión debe respetar las Buenas Prácticas de Almacenamiento

Las áreas de refrigeración y congelación producción o almacenamiento de productos termosensibles deberán contar con estudios del perfil térmico, y termómetros. Los termómetros deberán contar con sistema informático o sistema alternativo para documentar la temperatura (software). En caso de desvíos el sistema debe permitir notificar al personal de la empresa en tiempo real, para tomar las acciones correspondientes. Estás áreas deberán de estar conectadas a una fuente de poder alterna (Planta eléctrica de emergencia) que permita mantener la corriente eléctrica en casos de emergencias.

Estas áreas incluyen las cámaras de estabilidad, cuando aplique.

### **3.9. Áreas de recepción y despacho**

En los lugares de recepción y despacho, los productos y materiales deben estar protegidos de las condiciones ambientales.

Las áreas de recepción deben diseñarse y equiparse de tal forma que los contenedores de materiales puedan limpiarse, si fuere necesario, antes de su almacenamiento.

Las áreas de recepción y despacho deben estar separadas, demarcadas y claramente identificadas.

### **3.10. Área de cuarentena**

Las áreas donde se almacenan materiales y productos, sometidos a cuarentena deben estar claramente definidas y marcadas; el acceso a las mismas debe limitarse al personal autorizado. Todo sistema destinado a sustituir el área de cuarentena debe ofrecer condiciones equivalentes de seguridad.

### **3.11. Área de muestreo**

Debe existir un área separada de muestreo de las materias primas, de tal forma que se impida la contaminación cruzada, microbiológica y de otros tipos. El muestreo puede efectuarse en el área de pesaje o dispensado (dispensación).

En el caso de materias primas con requerimientos especiales podrá realizarse el muestreo en otras áreas adecuadas, contando con procedimientos específicos para tal fin.

### **3.12. Área de almacenamiento materiales o productos rechazados, retirados del mercado o devueltos.**

El almacenamiento de materiales o productos rechazados, retirados del mercado o devueltos debe efectuarse en áreas separadas, identificadas, de acceso restringido, bajo llave y documentado. Los procedimientos y actividades relacionados se describen en el punto 5.7. y 5.8. Debe existir un inventario de los productos almacenados dentro de esa área.

### **3.13. Área de Almacenamiento de estupefacientes y psicotrópicos**

Deben existir áreas separadas, bajo llave, identificadas y de acceso restringido para almacenar materias primas y productos terminados que contengan psicotrópicos y estupefacientes. Además, debe aplicar los controles documentales necesarios que la autoridad sanitaria haya dispuesto para este tipo de productos.

### **3.14. Área de almacenamiento de productos peligrosos e inflamables**

Debe existir un área destinada al almacenamiento de sustancias peligrosas e inflamables que cumpla con las exigencias normativas específicas en la materia de cada país.

### **3.15. Área de Almacenamiento de material impreso**

Debe existir un área separada, identificada y de acceso restringido para almacenar el material impreso (etiquetas, estuches, insertos y envases). Se debe llevar un control de cantidades y movimientos de los mismos.

### 3.16. Área de dispensado o pesada de materias primas

Debe existir un área específica, identificada como "área restringida", para llevar a cabo las operaciones de dispensado. Las paredes, pisos y techos deben ser lisos y con bordes sanitarios. Esta debe ser independiente, cerrada, limpia, iluminada y tener condiciones controladas de temperatura y humedad (cuando se requiera).

**Para evitar contaminaciones y proteger al producto y al personal, esta área debe contar como mínimo con:**

- Inyección de aire de calidad acorde a las materias primas a manipular.
- Extracción independiente, con los filtros apropiados para evitar la contaminación cruzada o ambiental.
- Diferencial de presión. (si corresponde) El diferencial de presión debe ser controlado y registrado.
- Las áreas deben considerar previsiones para el control de polvos.

En caso de ser necesario el soporte donde se encuentren las balanzas y otros equipos sensibles deben ser capaces de contrarrestar las vibraciones y cualquier otro factor que afectan su buen funcionamiento.

Debe estar equipada con balanzas y material volumétrico calibrados de acuerdo con el rango de medida de los materiales a dispensar. Las mesas utilizadas para la colocación de los equipos de medición deben ser lisas, que faciliten los procesos de limpieza y sanitización.

### 3.17. Área en tránsito

Debe ser un área delimitada e identificada, adyacente al área de dispensado, en la que se colocarán las materias primas a pesar y las materias primas dispensadas a utilizar en la producción.

### 3.18. Área de producción

Se debe disponer de áreas que posean el tamaño, diseño y servicios (ventilación, agua, luz y otros que se requieran) para efectuar los procesos de producción que correspondan.

El diseño debe tener una disposición que permita que la producción se lleve a cabo en áreas conectadas con un orden lógico evitando al máximo los contraflujos, que corresponda con la secuencia de las operaciones y con los niveles de limpieza requeridas.

#### 3.18.1. Las áreas de producción deben tener las siguientes condiciones:

- a. Tener paredes, pisos y techos lisos, con bordes sanitarios (techo-pared, pared-piso, pared-pared), sin grietas ni fisuras, no utilizar madera ni otro tipo de materiales que impidan la limpieza y sanitización y que eviten la liberación de partículas.
- b. Las tuberías y puntos de ventilación deben ser de materiales que permitan su fácil limpieza, estar correctamente ubicados e identificados.
- c. Toma de gases y fluidos identificados de acuerdo con la normativa del país

- d. Ventanas de vidrio fijo, lámparas y difusores, lisos y empotrados, que sean de fácil limpieza y evite la acumulación de polvo.
- e. Tener inyección y extracción de aire, con equipo para control de temperatura, humedad y presión de acuerdo con los requerimientos o especificaciones de cada área.
- f. Las áreas de producción no deben utilizarse como áreas de paso.
- g. Estar libre de materiales y equipo que no estén involucrados en el proceso.

### **3.18.2. Área de acondicionamiento para empaque primario.**

Deben existir cuando corresponda, áreas de acondicionamiento para empaque primario que cumplan con las condiciones establecidas en el artículo 3.4 para este fin.

### **3.18.3. Área de lavado**

Debe existir un área exclusiva separada físicamente destinada al lavado de equipos móviles, recipientes y utensilios, evitando al máximo los contraflujos durante el proceso de lavado y la contaminación cruzada.

Esta área debe mantenerse en buenas condiciones de orden, limpieza, contar con bordes sanitarios y servicios para el trabajo que allí se ejecuta. Todo el material y utensilios que se encuentran en esta área deben de estar debidamente identificados en cuanto a su estatus de limpieza

### **3.18.4. Área de equipos móviles, recipientes y utensilios limpios.**

Debe existir áreas identificadas, limpias y ordenadas para colocar equipos móviles, recipientes y utensilios limpios que no se estén utilizando.

## **3.19. Áreas de acondicionamiento para empaque secundario.**

Las áreas de empaque o acondicionamiento para empaque secundario deben tener un tamaño de acuerdo con su capacidad y línea de producción, con el fin de evitar confusiones y manteniendo el orden y limpieza.

El área debe tener las siguientes condiciones mínimos:

- a. Estar separada e identificada, con superficies que permitan su fácil limpieza.
- b. Toma de gases y fluidos identificados de acuerdo con la normativa de cada país (cuando aplique)
- c. Ventilación e iluminación que asegure condiciones confortables al personal y no afecte negativamente la calidad del producto.

## **3.20. Área de control de calidad.**

El área de control de calidad debe estar identificada y separada físicamente de las áreas de producción. Las áreas donde se empleen métodos de análisis biológico, microbiológico o de radioisótopos, deben estar separadas entre sí.

Si el fabricante no cuenta con un área de control de calidad propio, deberá contratar los servicios externos de un laboratorio de ensayo debidamente certificado por las autoridades regulatorias de cada país (cuando corresponda) y definir mediante contrato, las condiciones bajo las que se prestará el

servicio, de tal manera que el fabricante pueda asegurar que los productos cumplen con las especificaciones técnicas establecidas.

**El área de control de calidad del fabricante debe:**

- a. Diseñarse de acuerdo con las operaciones que se realicen, contando con las siguientes áreas: fisicoquímica, instrumental, microbiología, lavado de cristalería y utensilios cuando apliquen.
- b. Estar separada e identificada, con paredes y pisos lisos que faciliten su limpieza, sin grietas ni fisuras.
- c. Disponer de suficiente espacio para evitar confusiones y contaminación cruzada.
- d. Disponer de áreas de almacenamiento en condiciones para las muestras y contramuestras de producto terminado y materias primas, reactivos, patrones de referencia, archivos, bibliografía y documentación.
- e. Contar con los requerimientos de seguridad ocupacional (tales como: duchas, campana extractoras, lava ojos y cualquier otro que se requiera o exija la legislación de cada país).
- f. Para los laboratorios microbiológicos y de radioisótopos, se necesitan unidades de tratamiento de aire por separado y otras previsiones. tales como las enlistadas en el punto 3.20.2.

**3.20.1. Área para instrumentos sensibles.**

El área de instrumental debe estar separada y diseñada para proteger el equipo e instrumentos sensibles del efecto de las vibraciones, interferencias eléctricas, humedad, temperatura, polvo, entre otros.

**3.20.2. Área de microbiología.**

En caso de existir, el área de microbiología debe estar separada de las otras áreas, los acabados deben ser de fácil limpieza y contar con paredes, techos y pisos lisos, con bordes sanitarios. El equipamiento (mesas de trabajo, ventanas, lámparas y otros) debe contar con superficies que sean igualmente lisas y de fácil limpieza. El sistema de aire debe ser independiente, o flujo laminar o cabina de seguridad biológica según corresponda.

En el caso de realizarse controles de esterilidad, debe contar con:

- Área para sembrado de estériles, de igual calidad en donde son producidos, (vestuario de ingreso, esclusa para entrada de materiales, diferencial de presión
- Área para sembrado de no estériles.

Dichas áreas deben ser independientes y compartimentadas.

**3.21. Áreas auxiliares.**

**3.21.1. Vestidores y servicios sanitarios**

Los vestidores y servicios sanitarios deben tener las siguientes condiciones:

- a. Identificados correctamente.
- b. Un número de servicios sanitarios para hombres y para mujeres de acuerdo con el número de trabajadores y según lo establecido en la legislación de cada país.

- c. Mantenerse limpios y ordenados.
- d. Deben existir procedimientos y registros para la limpieza y sanitización.
- e. Los servicios sanitarios deben ser accesibles a las áreas de trabajo y no deben comunicarse directamente con las áreas de producción o almacenamiento. El diseño debe obligar al personal a realizar el cambio de ropa previo al ingreso o salida a los servicios sanitarios. El fabricante debe realizar una valoración y establecer procedimientos de cómo efectuar la salida y el ingreso del personal nuevamente a estas áreas.
- f. Deben contar con lavamanos y duchas provistas de agua fría y caliente donde se requiera.
- g. Disponer de espejos, toallas de papel o secador eléctrico de manos, jaboneras con jabón líquido desinfectante (adicionalmente, alcohol en gel) y papel higiénico.
- h. Los vestidores deben estar separados de los servicios sanitarios.
- i. Casilleros, zapateras y las bancas en suficiente cantidad, con superficies que permitan la fácil limpieza y eviten la acumulación de polvo. No utilizar madera ni otro material poroso.
- j. Rótulos o letreros que enfaticen la higiene personal.
- k. Se prohíbe mantener, guardar, preparar y consumir alimentos en esta área.
- l. Espejos para confirmar que la vestimenta está correctamente puestos.
- m. Deben poseer contenedores de residuos, de accionar de pedal o automático
- n. Deben contar con lavamanos de accionar de pedal o automático cuando corresponda. Debe contar con acceso a agua caliente si corresponde.

### **3.21.2. Área de lavandería**

Debe contar con áreas separadas y exclusivas para el lavado y preparación de los uniformes utilizados por el personal. Se deben establecer procedimientos escritos para llevar a cabo esta labor.

Este servicio puede ser contratado de manera externa, de ser así, deben establecerse las condiciones de lavado y preparación de los uniformes a fin de garantizar que no haya contaminación cruzada de ningún tipo ni afectación hacia el personal externo o el medio ambiente.

### **3.21.3. Área de comedor**

Debe contar con un área para el comedor. Debe estar separada de las demás áreas acondicionada e identificada y en buenas condiciones de orden y limpieza para prevenir la proliferación de plagas.

### **3.21.4. Área de mantenimiento y equipo sin uso**

Deben existir áreas separadas a las áreas de producción destinadas al mantenimiento de equipo y almacenamiento de herramientas y repuestos; otra destinada para almacenar el equipo obsoleto o en mal estado, que no interviene en los procesos.

### **3.21.5. Área de investigación y desarrollo**

En caso de contar con un área destinada para la investigación y desarrollo de sus productos, debe tener paredes lisas que faciliten su limpieza y el equipo necesario para las operaciones que se realizan.

### 3.21.6. Bioterio

Las instalaciones de Bioterio deben estar separadas de las demás áreas y deben estar provistas de sistemas de aire independiente. Otros requisitos se describen en **Anexo 3: Elaboración de Productos Biológicos – En etapa de Redacción**.

Las instalaciones de Bioterio deben poseer los siguientes sectores

- 1) Criadero y manutención, si corresponde:
  - a) Sector de cuarentena.
  - b) Sector de reproducción o maternidad.
  - c) Sector de crecimiento de los animales.
- 2) Higiene, dividido en:
  - a) Sector de limpieza incluyendo lavado, depósito de soluciones de limpieza, etc.
  - b) Depósito de residuos.
  - c) Sector de higiene personal, incluyendo vestuarios, lavatorios y sanitarios.
- 3) Administrativo, que comprende:
  - a) Sector de entrega de animales.
  - b) Oficina.
  - c) Depósito para almacenamiento de material y medicamentos propios de los animales que se encuentren en el Bioterio
  - d) Depósito de alimento de animales, separado por especies
- 4) Laboratorios destinados a los ensayos biológicos.
  - a) Cuarentena.
  - b) Inoculación.
  - c) Manutención.
  - d) Sacrificio / Eutanasia. Se debe de contar con un protocolo para el sacrificio y disposición final de los animales de prueba como de los que mueran previos a su utilización.

Los diseños de construcción deben tener en consideración que:

- a. Las paredes, pisos y techos deben ser lisos, impermeables y estar revestidos con materiales lavables. Debe tener zócalos sanitarios (bordes redondeados curvas sanitarias) entre las paredes, el techo y el piso.
- b. Las ventanas que conecten con el exterior deben tener mosquiteros y sistemas para controlar la luz solar.
- c. Las puertas deben tener visores de vidrio y sistema que las devuelvan a la posición original.

En las instalaciones debe disponerse de dispositivos para control de temperatura, humedad y ventilación debidamente calibrados. Además, debe existir registro de su control.

El nivel de ruido y vibraciones dentro de las instalaciones debe ser adecuado al bienestar de los animales allí alojados.

Los dispositivos de iluminación deben proveer intensidades controladas de luz.

Los animales de laboratorio deben ser adquiridos, mantenidos, reproducidos y sacrificados bajo condiciones de bienestar animal. Deben ser mantenidos en lugares adecuados y en las mismas condiciones hasta que sean sacrificados.

## 4. Equipos

### 4.1. Generalidades

Los equipos deben diseñarse, construirse y ubicarse de forma tal que facilite las operaciones relacionadas con su limpieza, mantenimiento y uso, a fin de evitar contaminación cruzada y todo aquello que pueda influir negativamente en la calidad de los productos. Se debe evitar el contacto entre el producto y las sustancias requeridas para el buen funcionamiento del equipo.

Las superficies de los equipos que tienen contacto directo con las materias primas o productos en proceso deben ser de acero inoxidable de acuerdo con su uso, o si se requiere de otros materiales, éstos no deben ser porosos, reactivos, aditivos o absorbentes para asegurar que no se alterará la calidad y seguridad de los productos.

Los equipos que requieran una base para su soporte, ésta debe de ser de acero inoxidable u otro material que no contamine y que sea de fácil limpieza.

Deben estar identificados con un código de identificación único y rotulados con el estado actual del equipo (estado de limpieza, apto o no apto para su uso, etc).

Todo equipo empleado en la producción, control de calidad, empaque y almacenaje, debe contar con un procedimiento en el cual se especifiquen, en forma clara, las instrucciones y precauciones para su operación.

### 4.2. Limpieza y mantenimiento de los equipos en condiciones de uso regulares.

#### 4.2.1. Generalidades

Las operaciones de reparación y mantenimiento no deben presentar ningún riesgo para la calidad de los productos.

La limpieza y mantenimiento de los equipos, incluyendo utensilios y accesorios, debe realizarse de acuerdo con el programa establecido y siguiendo los procedimientos escritos y validados, conservando el registro de los mismos.

Los equipos de limpieza, lavado y secado deben ser elegidos y utilizados de tal forma que no sean una fuente de contaminación.

Se permitirá el lavado, sanitizado y esterilizado, cuando aplique, en el área de producción, cuando se utilizan equipos diseñados para realizar estas tareas automáticamente, es decir cuando se utilizan los

sistemas de limpieza, sanitización o esterilización en el lugar (CIP o SIP por sus siglas en inglés), o en el caso de que los equipos sean muy pesados para poder ser movilizados.

Los equipos no dedicados se deben limpiar según procedimientos de limpieza validados entre la elaboración de diferentes productos farmacéuticos para prevenir la contaminación cruzada.

En caso de modificaciones del procedimiento de limpieza, que se hayan catalogado como relevantes, mediante herramientas como análisis de riesgo o control de cambios, se deberá validar nuevamente el mismo a fin de asegurar que los cambios no influyeron de forma negativa sobre la calidad del producto.

Los equipos fuera de uso se deben retirar de las áreas productivas y de control de calidad. Si esto no es posible, deben ser claramente identificados como fuera de uso.

#### **4.2.2. Identificación del equipo limpio y/o esterilizado**

La limpieza y esterilización debe registrarse con una etiqueta o sistema equivalente que indique lo siguiente:

- a. Identificación del equipo.
- b. Fecha cuando fue realizada la limpieza y esterilización, y su fecha de vencimiento (cuando aplique).
- c. Nombre y código o número de lote del último producto fabricado.
- d. Nombre y código o número de lote del producto a fabricar (cuando aplique).
- e. Nombre o firma del operario que realizó la limpieza y esterilización (cuando aplique) y de quien la verificó.
- f. El resultado del proceso, como “aprobado” o “rechazado” o leyenda similar, a fin de que sea visible si el equipo está apto o no para utilizarse

#### **4.2.3. Mantenimiento preventivo y correctivo del equipo**

El mantenimiento preventivo de los equipos debe realizarse de forma periódica de acuerdo con un programa y procedimiento escrito. Debe mantenerse registros escritos del mantenimiento preventivo y correctivo.

Cuando se repare el equipo debe realizarse en ausencia del proceso de producción. El área debe estar debidamente identificada para evitar la contaminación de los productos. Cuando esto no sea posible, se deben extremar las medidas para evitar la contaminación del producto.

### **4.3. Calibración y calificación**

#### **4.3.1. Generalidades**

Se debe realizar la calificación de equipos y calibración de instrumentos de medición y dispositivos de registro o cualquier otro, de modo de garantizar su correcto funcionamiento. Las actividades de calificación y/o calibración deben ser realizadas a intervalos convenientes y establecidos de acuerdo con un programa escrito que contenga como mínimo: frecuencias, límites de exactitud, precisión y previsiones para acciones preventivas y correctivas. Los equipos e instrumentos que no cumplan con las

especificaciones establecidas no deben usarse y deben estar identificados como “fuera de uso”. Deben mantenerse registros escritos de esas inspecciones, verificaciones, calibraciones o calificaciones.

El equipo o instrumento de medición deben tener una identificación del estado de calificación o calibración que incluya fecha de la próxima calificación y/o calibración

En el caso de equipos nuevos, estos deben de ser calificados por la unidad de control y aseguramiento de la calidad.

Si los equipos ya en uso reciben un mantenimiento que pueda afectar la funcionalidad del equipo, este se debe gestionar a través del control de cambios.

#### **4.3.2. Patrones de referencia**

Las calibraciones / calificaciones para cada equipo y dispositivos de medición deben realizarse usando patrones de referencia certificados que cuenten con la trazabilidad respectiva.

#### **4.3.3. Programas de calificación/ calibración y control**

Se debe contar con un programa de calificación, calibración periódica y verificación de los equipos. En el caso de los instrumentos de medición utilizados en la producción, se debe establecer un sistema de control y verificación previa a su uso.

o previo a su uso, con patrones de referencia debidamente calibrados y trazables, que abarquen todo el rango de medición en el que se utilice el instrumento. Los resultados deben estar registrados.

### **4.4. Sistema de agua.**

**Ver Anexo 1: Agua para productos Farmacéuticos –(En Circulación con documento principal)**

### **4.5. Sistemas de aire.**

#### **4.5.1. Generalidades**

Se debe mantener un sistema de tratamiento de aire que evite el riesgo de la contaminación física, química y biológica de los productos, las personas y el ambiente. Además, las condiciones de temperatura y humedad del aire deben ajustarse a los requerimientos de los productos a elaborar y favorecer la comodidad de las personas. La ubicación del sistema debe facilitar la limpieza y mantenimiento.

Los sistemas de aire deben evitar el riesgo de la contaminación cruzada entre los diferentes productos y procesos, para lo cual se debe incluir filtros, prefiltros y todo equipo necesario para garantizar el grado de aire en un área de producción.

El sistema de aire debe contar con procedimientos escritos que abarquen las instrucciones y precauciones para su manejo.

Debe existir un programa de mantenimiento preventivo documentado, que abarque los controles periódicos del sistema de aire que suministra a las diferentes áreas de producción.

Debe establecerse, mediante procedimiento escrito, la periodicidad para el cambio de filtros y prefiltros, con el fin de mantener su eficacia. Las operaciones de mantenimiento y reparación no deben presentar ningún riesgo para la calidad de los productos.

Debe mantenerse registros escritos del mantenimiento preventivo y correctivo de los equipos del sistema de aire.

Deben existir procedimientos y registro para la destrucción de los residuos y filtros que se utilizaron en el sistema de inyección-extracción de aire, cumpliendo con la reglamentación ambiental vigente en cada país.

Debe existir un procedimiento para realizar la **prueba de integridad de los filtros**, en el cual se establezcan los criterios y periodicidad con que se realiza.

#### 4.5.2. Controles microbiológicos

Deben realizarse controles microbiológicos de acuerdo con el programa y procedimientos establecidos, para garantizar la calidad de aire de las áreas de producción y se deben mantener los registros respectivos.

#### 4.5.3. Tuberías y cañerías

Las tuberías fijas deben estar claramente identificadas en cuanto a su contenido y, donde sea posible, la dirección del flujo.

Todos los servicios de cañerías y dispositivos deben estar adecuadamente marcados y prestar especial atención para la provisión de conexiones y/o adaptadores no intercambiables para gases o líquidos peligrosos.

### 5. Materiales y productos.

#### 5.1. Generalidades

Cada partida de materiales que ingrese a la empresa debe ser identificada con su correspondiente número de control, de acuerdo a la codificación establecida.

Deben haber procedimientos apropiados o medidas para asegurar la identidad de los contenidos de cada contenedor de materiales. Aquellos contenedores de los que se haya retirado muestras deben ser identificados.

Si una entrega de material está compuesta por diferentes lotes, cada lote debe considerarse por separado para efectos de muestreo, análisis y aprobación. Debe realizarse muestreo de todos los lotes de materiales recibidos.

Deben existir procedimientos escritos que describan en forma detallada la recepción, identificación, almacenamiento, manejo, muestreo, análisis y aprobación o rechazo de materiales y productos conforme a la especificación de cada uno de ellos.

Los materiales y productos deben manejarse y almacenarse de tal manera que se evite cualquier contaminación o situación que pongan en riesgo la calidad de los productos.

Los recipientes o contenedores de materiales deben mantenerse cerrados y ubicarse en tarimas o estantes, rotularse y separarse de las paredes, dejando el espacio suficiente para asegurar una adecuada ventilación y realizar su limpieza e inspección.

En cada entrega de material se comprobará la integridad de los recipientes y sus cierres, así como la correspondencia entre la nota de entrega y las etiquetas del proveedor

Los materiales deben proceder solamente de proveedores aprobados. Las especificaciones establecidas por el laboratorio fabricante para los materiales se deben acordar con los proveedores.

Cada lote de los materiales y productos debe permanecer en cuarentena mientras no sea muestrado, examinado y analizado por Control de Calidad, quien debe emitir su aprobación o rechazo.

Cada materia prima debe ser muestrada, examinada y analizada de acuerdo a procedimientos escritos. Si cumple con las especificaciones será aprobada y autorizada para su uso. De no ser así, la materia prima será rechazada.

Sólo podrán utilizarse las materias primas aprobadas por control de calidad y que no hayan expirado.

## 5.2. De la identificación de materiales de empaque o acondicionamiento

Cada recipiente o contenedor que conforma un lote del material estará debidamente identificado con una o varias etiquetas fácilmente visibles, por lo menos una en el cuerpo del envase.

La identificación debe incluir como mínimo:

- a. Nombre y código del material.
- b. Número de ingreso asignado por el establecimiento receptor para cada lote en cada entrega recibida. (número de lote interno).
- c. Situación del material (cuarentena, aprobado, rechazado)
- d. Fecha de expiración. (si corresponde).

Es aceptable el acceso a la información a través de medios electrónicos. Ejemplo: Códigos QR, Códigos de barra, etc.

La información que se maneje a través de medios electrónicos debe estar siempre disponible para la Autoridad Sanitaria.

## 5.3. Materias primas

### 5.3.1. Integridad e identificación de los recipientes

Cada lote de materia prima debe ser inspeccionado visualmente, para verificar su estado físico, al momento de recibirla.

El sistema de cierre debe garantizar la integridad y su inviolabilidad.

Cada recipiente o contenedor que conforma un lote de materia prima estará debidamente identificado con una o varias etiquetas fácilmente visibles que incluya como mínimo:

- a. Nombre de la materia prima.
- b. Código interno
- c. Número de Lote interno
- d. Nombre del fabricante.
- e. Nombre del proveedor.
- f. Cantidad del material ingresado.
- g. Número de lote del fabricante.
- h. Fecha de expiración.
- i. Condiciones de almacenamiento.
- j. Advertencias y precauciones.
- k. Fecha de análisis
- l. Fecha de re- análisis, siempre y cuando no haya expirado.
- m. Estado o situación (cuarentena, muestreado, aprobado o rechazado).
- n. Observaciones.

Las Materias Primas e ingredientes activos deben de ser acompañadas con su hoja de datos de seguridad.

En caso de que los sistemas de almacenamiento hayan sido totalmente computarizados, no es necesario que toda la información mencionada figure en la etiqueta en forma impresa, siendo obligatorio que los ítems a, c, g, h y m figuren siempre en forma impresa.

### **5.3.2. Muestreo de materias primas**

Se debe realizar un muestreo de cada contenedor de materias primas que compone el lote.

Puede realizarse un muestreo de una porción de los contenedores cuando se realice una toma de muestras representativa de cada lote y partida, con base a criterios estadísticos de variabilidad del insumo, niveles de confianza, historial de calidad del proveedor. Este método debe estar incluido en un procedimiento validado o análisis de riesgo que garantice con un nivel de riesgo aceptable que ninguno de los contenedores individuales haya sido incorrectamente etiquetado. Esta validación debe incluir como mínimo los siguientes aspectos:

- a. El cumplimiento de los elaboradores de materiales respecto a los requerimientos de BPM.
- b. El sistema de gestión de calidad de los proveedores de los materiales.
- c. Las condiciones de producción bajo las cuales son elaborados y controlados los materiales.
- d. La naturaleza de los materiales de partida y los productos para los cuales son destinados.

### 5.3.3. Materias Primas. Casos especiales

Cuando la materia prima ha estado expuesta al aire, temperatura extrema, humedad o cualquier otra condición que pudiera afectarla negativamente, debe separarse e identificarse de inmediato según los procedimientos de manejo de materias primas. Control de calidad debe proceder a la aprobación o rechazo, de acuerdo con los resultados obtenidos de análisis.

### 5.3.4. Trasvasado de la materia prima

Si una materia prima es removida del envase original y trasvasado a otro envase para su almacenamiento, el nuevo recipiente debe cumplir como mínimo con las mismas especificaciones de calidad del recipiente original, además de los requisitos de identificación establecidos en este documento. Deberán de tener el mismo sistema de cerrado que el recipiente original.

El envase utilizado deberá ser de primer uso o que haya contenido la misma materia prima, siempre que, este haya sido limpiado y sanitizado previamente y no constituya en una fuente posible de contaminación del producto.

Estas actividades deben ser realizadas en un área apropiada para dispensado o pesada de materias primas (3.3 de este documento).

Cada recipiente conteniendo materia prima trasvasada debe identificarse con una etiqueta con la siguiente información como mínimo:

- a. Nombre de la materia prima.
- b. Código o número de lote o número de ingreso.
- c. Nombre del producto a fabricar.
- d. Código de lote del producto a fabricar.
- e. Contenido neto (SI sistema internacional de unidades de medida).
- f. Fecha de fraccionado.
- g. Nombre y firma de la persona que dispensó.
- h. Nombre y firma de la persona que revisó.
- i. Condiciones de almacenamiento especiales. (cuando corresponda).

**En caso de que los sistemas de almacenamiento hayan sido totalmente automatizados, no es necesario que toda la información mencionada figure en la etiqueta en forma impresa, siendo obligatorio incluir los ítems a, b, c, e, i impresos en la etiqueta.**

### 5.3.5. Fraccionamiento (Pesada)

Si se produce la subdivisión de un material para su utilización posterior en actividades de producción el nuevo contenedor que recibe el material, debe ser adecuado y debe ser identificado de manera que se tenga la siguiente información disponible.

- Nombre del material o código del artículo
- Número de control o recepción.
- Peso o medida del material en el nuevo contenedor.

- Fecha de re-análisis si corresponde.
- Número de orden de producción

Las materias primas deben ser fraccionadas por personal designado a tal fin, de acuerdo a un procedimiento escrito que garantice que se pesen o midan de forma precisa y exacta. Los recipientes que se utilicen para fraccionar las materias primas, no deben ser reactivos con la materia prima que se va a depositar en ellos. Una vez vacíos los recipientes de fraccionado, deberán ser lavados asegurando que no queden residuos. Dichos recipientes deberán ser siempre utilizados para la misma materia prima.

La operación de pesada o medida de materia prima debe ser verificada por personal designado con las competencias requeridas para la tarea. Esta operación debe seguir procedimientos escritos y esta verificación debe ser registrada.

Las materias primas para ser utilizadas en cada lote de producción deben mantenerse agrupadas e identificadas de forma visible, para evitar riesgos de confusión y contaminación.

#### **5.4. Materiales de acondicionamiento.**

Todos los materiales de acondicionamiento deben ser examinados respecto a su cantidad, identidad, y conformidad con las respectivas instrucciones de la orden de envasado, antes de ser enviados al área.

Los envases y cierres primarios deben ser diseñados con un material que no sea reactivo, aditivo o absorbente y así evitar alteraciones en la seguridad, identidad, potencia o pureza del producto en todo momento. Los requerimientos de los envases y cierres primarios deben estar sustentados en los estudios de formulación, pruebas de estabilidad y aprobación de proveedores

Los envases, cierres y medidas dosificadoras, deben estar limpios y manipularse de acuerdo al procedimiento escrito.

Los materiales impresos se conservarán bajo llave y acceso restringido de forma que evite el ingreso de personas no autorizadas al mismo. Las etiquetas y material impreso deben manipularse de tal forma que se evite cualquier confusión.

En el caso de que hayan sobrado materiales previstos para un proceso de fabricación, debe existir un procedimiento documentado para incorporar nuevamente al inventario el material no utilizado.

La destrucción de materiales impresos debe realizarse bajo la supervisión, tutela y control del responsable técnico y dejarse debidamente documentado.

#### **5.5. Productos intermedios y graneles.**

Todos los productos intermedios y a granel, deben manipularse, identificarse, identificar su estatus y almacenarse de forma de evitar cualquier situación que ponga en riesgo la calidad de los productos.

## 5.6. Productos terminados.

Deben mantenerse en cuarentena, en las condiciones establecidas por el propietario del registro, hasta su aprobación final.

Los productos terminados pueden ser comercializados solamente después de su aprobación.

## 5.7. Materiales y productos rechazados u obsoletos.

Deben existir procedimientos escritos para la manipulación de materiales, productos intermedios a granel y productos terminados que han sido rechazados. Estos deben almacenarse según lo descripto en el punto 3.12.. Deben identificarse, segregarse e inventariarse a fin de evitar la utilización equívoca de los mismos.

Los materiales rechazados serán devueltos a los proveedores o destruidos de acuerdo al procedimiento establecido. Los productos intermedios, granel o terminados que hayan sido rechazados serán destinado a destrucción o reproceso, dependiendo del análisis de riesgo realizado. Todo material obsoleto o desactualizado debe ser identificado, manipulado y destruido según el procedimiento, dejando los respectivos registros.

En todos los casos, para su destrucción deberá cumplirse con la normativa ambiental existente en cada país.

## 5.8. Productos devueltos

Deben existir procedimientos escritos para la manipulación de productos devueltos. Estos deben almacenarse según lo descripto en el punto 3.12.. Deben identificarse, segregarse e inventariarse a fin de evitar la utilización equívoca de los mismos.

**Los productos devueltos** del mercado que hayan salido del control del fabricante deben destruirse salvo que su calidad sea satisfactoria sin ninguna duda.

Estos productos pueden considerarse para la venta de nuevo, re-etiquetarse o recuperarse en un lote posterior, sólo después de haber sido evaluados de forma crítica por el departamento de control de calidad, conforme a un procedimiento escrito o como parte del sistema de gestión de desvíos o no conformidades, según se indique en el sistema de gestión utilizado.

En esta evaluación debe tenerse en cuenta la naturaleza del producto, cualquier condición especial de almacenamiento que requiera, su estado y antecedentes y el tiempo transcurrido desde su distribución.

En el caso de que surgiera alguna duda sobre la calidad del producto, éste no debe considerarse adecuado para su redistribución o reutilización. Cualquier medida adoptada debe registrarse adecuadamente.

El punto 5.8. no se aplica en ningún caso para productos vencidos.

## 6. Documentación.

### 6.1. Generalidades

La documentación es parte esencial del Sistema de Garantía de Calidad, debe considerarse en todos los aspectos de las Buenas Prácticas de Manufactura. La documentación escrita claramente evita errores propios de la comunicación oral y permite seguir la historia de los lotes.

Asegura la estandarización de conceptos y procesos, sirve como elemento de capacitación al personal y promueve la mejora continua.

Todos los documentos deben de ser diseñados, revisados, y distribuidos cuidadosamente de acuerdo al procedimiento.

Los documentos deben ser aprobados, firmados y fechados por las personas autorizadas. Ningún documento debe modificarse ni distribuirse sin autorización

Se debe contar con versiones actualizadas de los documentos, en todos los sitios donde se efectúen operaciones esenciales para el desempeño del proceso.

Se debe establecer un listado maestro de documentos fácilmente disponible, que identifique el estado de los mismos y su distribución.

Se debe evitar la utilización de documentos invalidados u obsoletos. Éstos se deben retirar de todos los puntos de uso. El original del documento obsoleto se debe mantener en un archivo histórico identificado, por un tiempo previamente definido y acorde a la legislación vigente de cada país en caso de corresponder

El mecanismo de cómo debe realizarse este manejo debe ser documentado en un procedimiento.

Para la documentación digital, el establecimiento debe asegurar la disponibilidad de los mismos en todo momento, así como realizar los respaldos y controles requeridos para asegurar la inviolabilidad de la información.

#### Los documentos deben:

- a. Redactarse en forma clara, ordenada y libre de expresiones ambiguas permitiendo su fácil comprensión.
- b. Ser fácilmente verificables.
- c. Revisarse periódicamente y mantenerse actualizados.
- d. Ser reproducidos en forma clara, legible e indeleble.
- e. Ser trazables.

## 6.2. Registro de datos en documentos.

### 6.2.1. Generalidades

En caso de que los datos se ingresen de manera manual, los mismos deben ser escritos con letra clara, legible, con tinta indeleble.

En caso de que los datos se ingresen por medios electrónicos o por medio de otro sistema deben crearse controles especiales. Si la documentación es realizada por el método de procesamiento electrónico de datos, solo las personas autorizadas deben acceder o modificar los datos y debe existir un registro de los cambios y las eliminaciones; el acceso debe de estar restringido por contraseñas u otros medios y la entrada de los datos críticos debe ser verificada, incluyendo la protección de las planillas de datos y todo aquello relativo a la confiabilidad, integridad y seguridad de los mismos.

Los registros deben ser completados, a tiempo real, durante la ejecución de las funciones respectivas, debiendo quedar escritos y firmados de conformidad con el registro de firmas, inmediatamente después de su realización. Cualquier desviación de los procedimientos que pueda afectar la calidad del producto por un evento atípico, debe quedar registrada y justificada.

Ningún espacio del registro debe quedar en blanco. Se debe cerrar el llenado del registro mediante la indicación de última línea “UL” o trazar “-----”

Cualquier corrección realizada en un dato escrito de un documento debe firmarse y fecharse; la corrección no debe impedir la lectura del dato inicial. Cuando sea necesario, habrá que indicar la causa de la corrección.

Bajo ninguna circunstancia se debe permitir el uso de algún tipo de corrector. Se debe procurar que los datos escritos a mano sean utilizando tinta de un color diferente al de la impresión, de preferencia de color azul si la impresión es de color negro. Cuando no se usen los espacios de un documento, se debe utilizar una línea para identificar que ha finalizado el ingreso de información o datos.

En el caso de alguna corrección a lo escrito en el documento, se deberá de cruzar lo escrito e inmediatamente poner las siglas del ejecutor de la corrección y la fecha de corrección

### 6.2.2. De la trazabilidad de los registros

Debe mantenerse registro de todas las acciones efectuadas o completadas de tal forma que haya trazabilidad de las actividades significativas relativas a la producción y control de los productos veterinarios. Todos los registros incluyendo lo referente a los procedimientos de producción, control y liberación de todos los lotes, deben mantenerse por un año, como mínimo, después de la fecha de expiración del producto terminado.

### 6.2.3. De la conservación de los registros.

Debe definirse claramente qué registro está asociado con cada actividad de producción y en qué lugar se archiva. Debe disponerse de controles seguros para garantizar la integridad del registro a través del periodo de conservación y que éstos estén validados si procede.

Para la documentación de un lote aplican requerimientos específicos dado que tiene que conservarse hasta, al menos, un año después de la fecha de caducidad del lote al que está asociada. Otros requerimientos de conservación de documentación pueden describirse en la legislación relativa a tipos específicos de productos y precisar que se apliquen períodos de conservación más largos para ciertos documentos.

Para otro tipo de documentos, el periodo de conservación dependerá de la actividad que la documentación sustente.

La documentación crítica, incluyendo los datos primarios (por ejemplo los relativos a validación o estabilidad), que respaldan la información de la autorización de comercialización deben conservarse mientras la autorización sigue vigente. Puede considerarse aceptable retirar cierta documentación (por ejemplo, datos primarios para respaldar un informe de validación o de estabilidad) cuando los datos se hayan reemplazado por un nuevo set completo de datos. Se debe documentar una justificación para esto y tenerse en cuenta los requerimientos de conservación de la documentación de lote; por ejemplo, en el caso de datos de procesos de validación o estabilidad, los datos primarios acompañantes deben conservarse por un periodo al menos tan extenso como el de los registros de todos los lotes cuya liberación se apoya en ese ejercicio de validación.

### 6.3. Documentos exigidos.

#### 6.3.1. Especificaciones

Debe disponerse de especificaciones autorizadas y fechadas para la materia prima, envase y material de empaque, productos intermedios o granel y producto terminado, incluyendo rotulado.

Las especificaciones de la materia prima, envase, material de empaque, productos intermedios o granel y producto terminado, debe incluir:

- a. Nombre del material o producto, (Denominación Común Internacional, cuando corresponda),
- b. Código de referencia interna,
- c. Referencia, si la hubiere, de los libros oficiales,
- d. Fórmula química (cuando aplique).
- e. Requisitos cuali y cuantitativos con límites de aceptación (cuando aplique),
- f. Las técnicas analíticas o procedimientos validados.
- g. Procedimiento de muestreo.
- h. Muestra del material impreso (cuando aplique).
- i. Cantidad requerida para la muestra de retención y/o contramuestra (Cuando aplique).
- j. Condiciones de almacenamiento y precauciones,
- k. Proveedores aprobados y marcas comerciales (cuando aplique)
- l. Descripción de la forma farmacéutica y detalles de empaque (cuando aplique).
- m. Vida útil en anaquel o estante y/o fecha de vencimiento (cuando aplique).

Puede aceptarse que estos contenidos estén en distintos documentos, siempre que se encuentre completa y trazable para cada material

### **6.3.2. Fórmula maestra y orden de producción (incluyendo orden de empaque).**

Se debe contar con una formula maestra para cada producto y tamaño del lote a fabricar.

Las Fórmulas Maestras de todos los productos fabricados, deben coincidir con las fórmulas presentadas en la documentación para obtención del certificado de registro.

La orden de producción, previamente autorizada, correspondiente a un lote debe ser una copia exacta del registro de la fórmula maestra (que al asignarle un código de lote se convierte en orden de producción).

#### **La Fórmula Maestra debe incluir**

- a. El nombre y código del producto correspondiente a su especificación,
- b. Una descripción de la forma farmacéutica, concentración del/los principio/s activo/s y tamaño del lote.
- c. Fórmula cuali-cuantitativa expresada en unidades del sistema internacional, que incluya todas las materias primas a emplearse, (debe hacer mención de cualquier sustancia que pueda desaparecer durante el proceso), usando el nombre y código que es exclusivo para cada material.
- d. Una lista de material de empaque primario y secundario a emplearse, indicando la cantidad de cada uno, usando el nombre y código que es exclusivo para cada material.
- e. Una indicación del rendimiento esperado con los límites de aceptación y de los rendimientos intermedios pertinentes, en los casos que corresponda.
- f. Indicación del área y de los principales equipos a ser empleados.
- g. Procedimiento a utilizarse en la preparación y operaciones de equipamiento crítico (Limpieza, calibración, etc).
- h. Instrucciones detalladas de los pasos a seguir en el proceso de producción.
- i. Instrucciones referentes a los controles durante el proceso, con sus especificaciones.
- j. Cuando fuere necesario, instrucciones para el almacenamiento de los productos, incluyendo el contenedor, el etiquetado y cualesquiera otras condiciones de almacenamiento.
- k. Precauciones especiales que deben tomarse en cuenta.
- l. Nombre, firma y fecha de las personas responsables de aprobar la fórmula maestra.

#### **Además de lo indicado en la formula maestra, el registro de producción debe contener lo siguiente:**

- a. Código y nombre del producto
- b. Fecha de inicio y finalización de la producción.
- c. Fecha de expiración del producto.
- d. Firma de las personas que autorizan la orden de producción.
- e. Número de lote de la/s materia/s prima/s.
- f. Firma de la persona que despacha, recibe y verifica los insumos.
- g. Firma de las personas que intervienen y supervisan los procesos.
- h. Resultados de los análisis del producto en proceso.

- i. Hojas para el registro de controles durante el proceso y espacio para anotar observaciones y para la Firma.
- j. Declaración del rendimiento teórico previsto con los límites de aceptación, y de rendimientos intermedios significativos, en su caso.
- k. Indicaciones de las precauciones necesarias para el almacenamiento del producto a granel o intermedio si fuera necesario.
- l. Instrucciones para la toma de muestras en las etapas que sean necesaria.

Toda documentación que se genere a lo largo del proceso de elaboración, como etiquetas de pesada, registros de limpieza de equipos o de áreas, resultado de controles en proceso y otros, deben ser anexadas a la orden de producción a medida que avanza el proceso de elaboración.

Además de lo indicado en la formula maestra, **la orden de envasado y empaque debe incluir lo siguiente:**

- a. Código o número de lote.
- b. Cantidad del producto a envasar o empacar.
- c. Fecha de inicio y finalización de las operaciones de acondicionamiento.
- d. Fecha de expiración del producto.
- e. Firma de las personas que autorizan la orden de envase y empaque.
- f. Número de lote de cada material de envase y empaque utilizado.
- g. Firma de la persona que despacha, recibe y verifica los insumos.
- h. Firma de las personas que intervienen y supervisan los procesos.
- i. Hojas para el registro de controles durante el proceso y espacio para anotar observaciones.
- j. Muestras del material de acondicionamiento impreso que se haya utilizado, incluyendo muestras con el número de lote, fecha de expiración y cualquier impresión suplementaria.
- k. Cantidads de los materiales impresos de acondicionamiento que han sido devueltos al almacén o destruidos y las cantidads de producto obtenido, con el fin de obtener el balance adecuado.
- l. Número de registro del producto emitido por la autoridad competente. .
- m. Conciliación de materiales de empaque entre los entregados, los utilizados, inhabilitados y los destruidos

#### **6.3.3. Del registro y revisión de los lotes. (Batch Record)**

Cada lote de producto debe generar registros de producción y control, para garantizar el cumplimiento de los procedimientos escritos y aprobados.

La Unidad de Calidad debe revisar y aprobar todos los registros de producción y control de cada lote terminado, para verificar el cumplimiento de los procedimientos escritos y aprobados.

Cualquier desviación debe ser ampliamente investigada, analizada, documentada y corregida. Esta investigación debe extenderse a otros lotes afectados y a otros productos que puedan estar asociados con la discrepancia encontrada

### 6.3.4. Procedimientos

Deben disponerse de manuales,, procedimientos, instrucciones o lineamientos, formularios o cualquier otra serie documental de forma escrita, así como los registros correspondientes de las actividades realizadas sobre:

- a. Elaboración y control documental.
- b. Auditorías internas
- c. Servicio al cliente (manejo de quejas)
- d. Desarrollo del personal (incluye capacitación inicial y permanente)
- e. Mantenimiento, limpieza y sanitización de edificios e instalaciones.
- f. Uso, mantenimiento, limpieza y sanitización de equipos y utensilios.
- g. Sanitización y mantenimiento de tuberías y de las tomas de fluidos.
- h. Calificación y Calibración / verificación de equipos.
- i. Asignación de número de lote
- j. Control de las condiciones ambientales,
- k. Prevención y exterminio de plagas.
- l. Recolección, clasificación y manejo de residuos.
- m. Muestreo.
- n. Validaciones.
- o. Liberación de lote (que incluya como se forma y aprueba el registro de lote).
- p. Procedimiento de retiro del producto del mercado (recall).
- q. Procedimiento de manejo de producto no conforme.
- r. Control de cambios de los procesos
- s. Uso de uniformes del personal dependiendo el área en donde laboren
- t. Cualquier otro que sea necesario.
- u. Plan de capacitación, entrenamiento y calificación del personal para mostrar su competencia

## 7. Producción

### 7.1. Generalidades

En las operaciones de producción se debe cumplir procedimientos claramente definidos, en concordancia con la documentación de registro para obtener productos que reúnan las condiciones de calidad exigidas.

Debe evitarse cualquier desviación de las instrucciones o procedimientos. Cuando haya que efectuar alguna desviación, ésta debe ser específicamente aprobada por la persona asignada con participación de la unidad de Calidad y el responsable de la etapa del proceso.

Deben mantenerse registros de los controles efectuados durante el proceso, los cuales formaran parte de los registros de los lotes.

Durante todo el proceso, todos los materiales, producto a granel, equipos y áreas utilizadas o líneas independientes, en caso que corresponda, deberán identificarse como mínimo con: nombre del producto que se esté elaborando, serie, partida o número de lote y fase del proceso.

### **7.2. Uso del área.**

No deberán realizarse de forma simultánea o consecutiva en la misma área, operaciones con distintos productos, salvo que no haya peligro de confusión ni contaminación cruzada.

El principio de trabajo en campaña en las mismas instalaciones puede ser aceptado, siempre y cuando se provean de precauciones específicas y todas las validaciones necesarias (incluida la validación de limpieza).

### **7.3. Muestreo para productos intermedios, graneles y terminados.**

La toma de muestra debe basarse en criterios estadísticos relacionados con la variabilidad del proceso, los niveles de confiabilidad y el grado de precisión que se requiere. Debe realizarse en la misma área de producción.

### **7.4. Prevención de la contaminación.**

Se debe evitar la contaminación en todas las fases de producción, los productos y materiales deberán protegerse de la contaminación microbiana o de otro tipo de contaminación que incida en la calidad del producto.

#### **7.4.1. Contaminación microbiana para productos no estériles.**

Para productos no estériles, se deben establecer y cumplir procedimientos escritos y validados, para evitar la contaminación con microorganismos patógenos y mantener los recuentos microbianos dentro de especificaciones.

#### **7.4.2. Contaminación cruzada.**

Debe evaluarse el riesgo de contaminación cruzada accidental resultante de la liberación incontrolada de polvo, gases, vapores, aerosoles, material genético u organismos procedentes de sustancias activas, de otros materiales de partida, y de productos en proceso, de residuos en los equipos, y de la ropa de los operarios.

La importancia de este riesgo varía con la naturaleza del contaminante y la del producto que está siendo contaminado.

Cualquier medida aplicada para la prevención de la contaminación cruzada y su efectividad debe revisarse periódicamente de acuerdo a los procedimientos establecidos.

Debe prestarse especial atención al diseño de los locales y los equipos. Esto debe respaldarse prestando atención al diseño del proceso y a la implementación de cualquier medida técnica u organizativa pertinente, que incluyan procesos eficaces y reproducibles de limpieza para controlar el riesgo de contaminación cruzada.

#### **7.4.2.1. Gestión de riesgo de contaminación cruzada.**

Los riesgos de contaminación cruzada deben ser evaluados y controlados, mediante un proceso de gestión de riesgo, que considere como mínimo su toxicidad.

Deben tenerse en cuenta también factores que incluyan: el diseño y el uso de la instalación/equipo, el flujo de personal y materiales, controles microbiológicos, características fisicoquímicas de la sustancia activa, características del proceso, procesos de limpieza y capacidades analíticas relativas a los límites pertinentes establecidos a partir de la evaluación de los productos.

El resultado del proceso de gestión de riesgos debe ser la base para determinar la necesidad, y el alcance de la dedicación de las instalaciones y equipos a un determinado producto o familia de productos. Esto puede incluir dedicar partes específicas en contacto con el producto o dedicar la instalación completa de producción.

El resultado del proceso de gestión de riesgos debe ser la base para determinar el alcance de las medidas técnicas u organizativas requeridas para controlar los riesgos de contaminación cruzada.

#### **7.4.2.2. Medidas para evitar la contaminación cruzada:**

Esto puede incluir, pero no se limita a lo siguiente:

- a. Instalaciones dedicadas de producción (locales y equipos);
- b. Áreas de producción autónomas que tengan equipos de proceso y sistemas de calefacción, ventilación y tratamiento de aire (HVAC) independientes. También puede ser deseable aislar ciertos servicios de aquellos utilizados en otras áreas;
- c. Diseño del proceso de producción, locales y equipos para minimizar las posibilidades de contaminación cruzada durante el proceso, mantenimiento y limpieza.
- d. Uso de "sistemas cerrados" para el procesamiento y transferencia de material/producto entre equipos.
- e. Uso de sistemas de barrera física, incluso aisladores, como medidas de contención.
- f. Eliminación controlada de polvo cerca de la fuente de contaminación, por ejemplo; a través de una extracción localizada.
- g. Dedicación de los equipos y de las partes en contacto con el producto o de las partes seleccionadas por más difíciles de limpiar (por ejemplo, filtros), dedicación de herramientas de mantenimiento;
- h. Uso de tecnologías desechables de un solo uso;
- i. Uso de equipos diseñados para facilitar la limpieza

- j. Uso adecuado de esclusas y cascada de presiones para confinar el potencial contaminante transmitido por el aire dentro de un área especificada;
  - k. Minimizar el riesgo de contaminación causada por recirculación o reentrada de aire sin tratar o insuficientemente tratado.
  - l. Uso de sistemas de limpieza automática in situ de eficacia validada
  - m. Para las zonas comunes de lavado general, separación de las zonas de lavado de equipos, secado y almacenamiento;
  - n. Dedicar completamente la instalación de producción o una zona autónoma de producción en base a producción por campañas (dedicada por separación en el tiempo), seguido de un proceso de limpieza de eficacia validada;
- La verificación de la limpieza después de cada campaña de producto debe considerarse como una herramienta de detección para respaldar la eficacia de la aproximación de la gestión de riesgos de los productos que se consideren que presentan mayor riesgo.
- o. Dependiendo del riesgo de contaminación, la verificación de la limpieza de superficies sin contacto con el producto y la monitorización del aire dentro del área de producción y/o áreas contiguas con el fin de demostrar la eficacia de las medidas de control contra la contaminación transmitida por el aire o contaminación por transferencia mecánica;
  - p. Mantener la ropa de protección específica dentro de las áreas donde se procesan los productos con alto riesgo de contaminación cruzada.
  - q. Medidas específicas para el manejo de residuos, aguas de aclarado contaminadas y vestimenta sucia.
  - r. Registro de derrames, acontecimientos accidentales o desviaciones de procedimientos;
  - s. Diseño de los procesos de limpieza de locales y equipos de tal manera que los procesos de limpieza en sí mismos, no presenten un riesgo de contaminación cruzada;
  - t. Diseño de registros detallados de los procesos de limpieza para asegurar la finalización de la limpieza de acuerdo con los procedimientos aprobados y uso de etiquetas del estado de limpieza en equipos y áreas de producción;
  - u. Uso en base a campañas de zonas comunes de lavado general.
  - v. Supervisión de la conducta de trabajo para asegurar la eficacia de la formación y el cumplimiento con los controles procedimentales pertinentes.
  - w. Métodos analíticos validados para la detección de residuos de sustancias que lo requieran.

## 7.5. Operaciones de producción

### 7.5.1. Generalidades

Antes de iniciar las operaciones de producción se debe verificar, registrar y documentar todas las acciones requeridas para asegurar que el equipo y el área estén limpios para su utilización y se encuentre libre de productos, documentos y materiales no necesarios para las operaciones previstas.

Todas las operaciones de manejo de materiales y productos, tales como cuarentena, muestreo, almacenamiento, etiquetado, despacho, procesado, envasado y distribución, deben efectuarse de conformidad con procedimientos o instrucciones escritas. Se debe mantener registro.

En todo momento durante el procesado, todos los materiales, recipientes con graneles o productos intermedios, equipos principales y, cuando sea apropiado, las salas utilizadas deben ser identificadas con carteles o de otra forma, con indicación del producto o material que se está procesando, su actividad (si corresponde), y el número del lote aplicado a equipos y áreas. Si fuere apropiado, dicha indicación debe también mencionar la etapa en que se encuentra la producción.

El acceso al recinto dónde se efectúa la producción debe limitarse al personal autorizado.

En las áreas de producción, se debe de identificar el producto y el número de lote que se va a elaborar y el nombre y número de lote del producto que se elaboró anteriormente

#### **7.5.2. Desviaciones y rendimientos.**

Debe evitarse cualquier desviación de las instrucciones o procedimientos. Cuando haya que efectuar alguna desviación, esta debe ser específicamente aprobada por el departamento asignado con participación de la Unidad de Calidad y el responsable del proceso.

Debe efectuarse el control de los rendimientos y la conciliación de las cantidades para asegurar que no haya discrepancias que superen los límites aceptables.

Cualquier desviación significativa del rendimiento esperado debe ser registrada e investigada.

#### **7.5.3. Controles durante el proceso.**

Los controles durante el procesado se realizan mayormente dentro del área de producción y por personal capacitado. No deben presentar riesgo alguno para la calidad del producto. La forma de ejecutar estos controles debe estar debidamente documentados y registrados.

Las áreas donde se procesan productos susceptibles deben ser sometidas periódicamente a operaciones de control microbiológico.

Se deben llevar a cabo y registrarse todos los controles durante el procesado y los controles ambientales

#### **7.5.4. Equipos.**

Deben adoptarse medidas destinadas a indicar la existencia de fallas en los equipos o servicios (la provisión de agua y gas para los equipos, por ejemplo). Los equipos defectuosos deben retirarse del uso hasta que el defecto haya sido corregido.

Los equipos de producción deben limpiarse de conformidad con procedimientos detallados por escrito y guardarse limpios y secos.

Los recipientes utilizados durante la producción o de algunos equipos a ser llenados deben limpiarse antes del llenado. Se debe prestar especial atención a la eliminación de contaminantes tales como fragmentos de vidrio y partículas metálicas.

Debe comprobarse que las tuberías y otros equipos destinados al transporte de productos de un área a otra estén conectados correctamente.

Las tuberías usadas para agua de calidad farmacéutica y, cuando sea apropiado, otras tuberías de agua deben ser sanitizadas y desinfectadas de conformidad con procedimientos escritos que detallen los límites de la contaminación microbiológica y las medidas que deban adoptarse

Los equipos e instrumentos de medición, pesaje, registro y control deben someterse a servicios de mantenimiento y calibración a intervalos preestablecidos, y debe mantenerse un registro de estas operaciones.

Debe indicarse claramente las fechas en que se efectúan los trabajos de mantenimiento y calibración y las fechas en que se deba efectuar una re-calibración.

Las operaciones de mantenimiento y reparación no deben presentar ningún riesgo para la calidad de los productos.

Para asegurar el funcionamiento satisfactorio de los instrumentos, éstos deben ser verificados diariamente o antes de su empleo. Con excepción de aquellos que formen parte de equipos que estuvieran previamente calificados

### **7.5.5. Operaciones de Acondicionamiento o envasado.**

#### **7.5.5.1. Envasado**

Se debe reducir al mínimo el riesgo de contaminación cruzada o posibles mezclas de insumos en el trabajo con líneas de envasado en paralelo, mediante separación adecuada de las líneas y todas aquellas medidas requeridas para minimizar dichos riesgos.

Antes de iniciar las operaciones de envasado deben adoptarse medidas para asegurar que el área de trabajo, las líneas de envasado, las máquinas impresoras, y otros equipos estén limpios y libres de productos, materiales, o documentos previamente usados que no son necesarios para la nueva operación. Debe verificarse que dichas líneas estén aptas para su uso utilizando una lista de control apropiada. Esta operación debe registrarse.

El nombre y número de lote del producto que está manejando deben ser exhibidos en cada estación o línea de envasado. También se deben de exhibir el nombre y número de lote del producto que se envasó anteriormente

#### **7.5.5.2. Etiquetado.**

El etiquetado debe efectuarse lo más pronto posible después de las operaciones de envasado y cierre. Si se demora el etiquetado, se deben adoptar medidas apropiadas para asegurar que no haya confusión o error en el etiquetado.

Debe verificarse si es correcta la impresión (de los códigos y fechas de caducidad, por ejemplo), ya sea que se efectúe en forma independiente o como parte del proceso de envasado, y esa verificación debe registrarse. Si la impresión se efectúa manualmente, debe verificarse a intervalos regulares.

Se debe prestar especial atención cuando se utilizan etiquetas sueltas. Se prefiere las etiquetas en rollos.

El establecimiento debe verificar que durante el proceso de codificación no se efectúen sobreimpresiones, ni que las impresiones de esta información queden fuera de la línea del etiquetado.

Control de Calidad debe verificar que la etiqueta utilizada corresponda a la autorizada por la Autoridad Competente.

Para los establecimientos que exporten medicamentos veterinarios, control de calidad debe asegurar que la etiqueta corresponda con la aprobada por la autoridad sanitaria del país destino.

Si bien la verificación por medios electrónicos automáticos de todas las etiquetas en la línea de producción puede ser útil para evitar errores, se debe controlar este sistema, cerciorándose de que los instrumentos de lectura electrónica de códigos, los contadores de etiquetas, u otros aparatos similares estén funcionando correctamente.

La información impresa o estampada en los materiales de envasado debe ser bien clara y no debe borrarse o desteñirse con facilidad.

#### **7.5.5.3. Control de los productos en la línea de envasado.**

Debe incluir como mínimo la verificación de lo siguiente:

- a. Si es apropiada la apariencia general de los envases.
- b. Si los envases están completos.
- c. Si se han usado los productos y materiales de envasado correctos.
- d. Si la sobre impresión se ha hecho debidamente.
- e. Si es correcto el funcionamiento de los controles de línea.

Las muestras recogidas de la línea de envasado deben ser devueltas.

Los productos que se han visto involucrados en un acontecimiento inusual durante el envasado deben reintroducirse al proceso solamente después de que hayan sido inspeccionados, investigados y aprobados por personal autorizado. Se debe mantener un registro detallado de esta operación.

Si durante la conciliación se observa alguna discrepancia significativa o inusual entre la cantidad del producto a granel y los materiales de envasado impresos y el número de unidades producidas, el hecho debe investigarse hasta encontrar una explicación satisfactoria antes de autorizar la expedición de los productos.

Una vez completada una operación de envasado, todos los materiales de envasado que tengan el código del lote envasado deben ser eliminados según procedimiento y este hecho debe registrarse.

#### 7.5.6. Reproceso.

Solo en casos excepcionales habrá de reprocesarse los productos de calidad inaceptable

Será permitido solamente si no se ve afectada la calidad del producto, sí reúnen todas las especificaciones, y si se efectúa de conformidad con un proceso bien definido y autorizado, una vez realizada la evaluación de los riesgos existentes. Se debe registrar el reprocesado y asignarse un nuevo código o número al lote reprocesado.

### 8. Aseguramiento o Garantía de Calidad

#### 8.1. Generalidades

Aseguramiento de calidad es responsabilidad de la dirección de la empresa y exige la participación y el compromiso del personal de los diferentes departamentos y a todos los niveles dentro de la empresa. Para asegurar la calidad es necesaria la existencia de una política de calidad definida y documentada en un sistema de garantía de calidad

#### 8.2. Sistema de garantía de calidad

El sistema debe asegurar que:

- a. Los productos veterinarios se diseñan y desarrollan de forma que se tenga en cuenta lo requerido por las Buenas Prácticas de Manufactura y las Buenas Prácticas de Laboratorio, disponiéndose de la documentación y registros correspondientes.
- b. Las operaciones de producción y control deben estar claramente especificadas y documentadas de acuerdo con las Buenas Prácticas de Manufactura.
- c. Las responsabilidades del personal directivo estén claramente especificadas, actualizadas, divulgadas y documentadas.
- d. Se tomen las medidas oportunas para que la producción, suministro, utilización de materias de primas y materiales de acondicionamiento y la selección y seguimiento de los proveedores sean correctos proviniendo de proveedores aprobados.
- e. Se realizan todos los controles necesarios de las materias primas y los productos intermedios y cualquier otro tipo de controles durante el proceso.
- f. El producto terminado se ha elaborado y controlado de forma correcta, según procedimientos definidos.
- g. Que cada lote de medicamento veterinario no se vende o suministra antes de que una persona autorizada lo haya liberado, de acuerdo a los requisitos de la autorización de comercialización.
- h. Que existen las medidas adecuadas para asegurar que los productos veterinarios sean almacenados y distribuidos de manera de que la calidad se mantenga durante todo el período de vida útil.
- i. Existe un procedimiento de auto inspección y auditoría de la calidad que evalúa periódicamente la efectividad y aplicabilidad del sistema de Aseguramiento de Calidad, así como la

implementación de acciones que retornen al establecimiento a un estado de cumplimiento, en caso de desviación.

- j. Exista un plan maestro de validación y su cumplimiento.
- k. Contar con procedimientos de gestión de riesgo.
- l. Mantener la documentación relativa a los datos de origen utilizados en los procesos de los que sean responsables por el tiempo en que los productos o procesos estén vigentes. Por ejemplo: Validaciones, estudios de estabilidad, entre otros.
- m. El sistema de calidad deberá de abarcar a toda la empresa, por lo tanto, cada área, deberá contar con sus organigramas, procedimientos, programas de inducción y entrenamientos de su personal
- n. En todas las áreas, deberá de existir un plan de auditorías internas, los resultados de las auditorías y los reportes de seguimiento y cumplimiento de las desviaciones encontradas.

## 9. Control de Calidad

### 9.1. Generalidades

Control de calidad es la parte de las Buenas Prácticas de Manufactura que se refiere al muestreo, especificaciones y ensayos, como también a los procedimientos de organización, documentación y autorización que aseguren que los ensayos necesarios y pertinentes realmente se realicen y que no se permita la circulación de materiales ni se autorice la venta o suministro de los productos hasta que su calidad sea confirmada como satisfactoria.

La evaluación de los productos terminados abarcará todos los factores pertinentes incluyendo las condiciones de producción, los resultados de los controles durante el proceso, revisión de la documentación de producción (acondicionamiento incluido), conformidad con la especificación del producto terminado y examen del producto acabado en su envase final.

Cada titular de una autorización de producción debe tener departamento o su equivalente de control de calidad

Este departamento y su personal debe ser independiente de producción y estar bajo la autoridad de una persona con las cualificaciones y experiencia adecuadas y con uno o más laboratorios de control a su disposición.

Contará con los recursos adecuados para garantizar que todas las decisiones de control de calidad se realizan de forma efectiva y fiable.

Las principales obligaciones del jefe de control de calidad se resumen en el capítulo 2.

El personal de control de calidad tendrá acceso a las zonas de producción con fines de muestreo e investigación siempre que sea necesario.

## 9.2. Aprobación de los productos terminados

La aprobación de cada lote de productos terminados, debe realizarlo el jefe del departamento de control de calidad, después de evaluar debidamente que dicho lote está conforme con las especificaciones establecidas.

Una vez aprobado el lote, la persona autorizada procederá a liberar el lote.

## 9.3. Equipos e instrumentos analíticos

El departamento de control de calidad debe contar con el equipo necesario para realizar los análisis requeridos. En caso de no contar con equipo requerido para efectuar análisis específicos, debe contratar los servicios analíticos de un laboratorios externos debidamente autorizado.

## 9.4. Mantenimiento y calibración de equipos

El departamento de control de calidad debe identificar levantar un listado del los equipo que requiera control metrológico, debe establecer los equipos críticos y establecer la frecuencia de mantenimiento preventivo, verificación, calificación y calibración, a fin de asegurar su funcionamiento correcto y la validez de los resultados.

## 9.5. Documentación

La documentación de laboratorio debe seguir los principios dados en el capítulo 6.

Cualquier documentación de control de calidad relativa a un lote debe conservarse como mínimo por un año luego de la fecha de vencimiento del producto fabricado, sea en forma física o digital.

El departamento de control de calidad debe tener a su disposición inmediata los siguientes documentos:

- a. Especificaciones;
- b. Procedimientos que describan el muestreo, el análisis, los registros (incluyendo las hojas de trabajo analíticas y/o cuadernos de laboratorio), el modo de registrar y de verificar, incluido el manejo de las contra-muestras del lote. Cuando corresponda, los procedimientos deben referenciar el origen del procedimiento.
- c. Procedimiento para la aprobación y rechazo de materiales y producto terminado.
- d. Procedimiento para el mantenimiento de instalaciones de control de calidad.
- e. Procedimientos y registros para la calibración/calificación de instrumentos y para el mantenimiento de los equipos;
- f. Procedimiento para la investigación de resultados fuera de especificaciones y fuera de tendencia;
- g. Informes y/o certificados analíticos;
- h. Datos del control ambiental (agua, aire y otros servicios), cuando sea necesario;
- i. Registros de validación de los métodos de ensayo, cuando sea aplicable. Algunos tipos de datos (por ejemplo, resultados de pruebas analíticas, rendimientos, controles ambientales...) deben registrarse de una manera que permita realizar evaluación de tendencias. Cualquier resultado

fueras de tendencia o fuera de especificaciones debe considerarse y ser objeto de una investigación.

- j. Además de la información incluida en la documentación del lote, deben conservarse otros datos originales como cuadernos y/o registros de laboratorio de forma que sea fácil su consulta.
- k. Procedimiento y programa de limpieza y sanitización de áreas del departamento.
- l. Cualquier otro procedimiento que sea necesario en el departamento de Control de Calidad. Procedimiento para el manejo y desecho de solventes, recepción, identificación, preparación, manejo y almacenamiento de reactivos y estándares, lavado de material de vidrio, etc.).
- m. Farmacopea, espectros de referencia u otros textos de referencia.

## 9.6. Muestreo para Control de Calidad.

### 9.6.1. Generalidades

Las muestras deberán ser representativas del lote de materiales o productos de los que se tomen.

También podrán tomarse otras muestras para controlar la parte más delicada de un proceso (por ejemplo, inicio o final de un proceso).

El plan de muestreo usado debe justificarse basado en una evaluación de riesgos incluyendo criterios estadísticos. Para materias primas Ver 5.3.2. Muestreo de Materias Primas.

Los envases que contienen las muestras deben llevar una etiqueta que indique el contenido, el número de lote, la fecha de muestreo y los envases de los que se han tomado muestras. Deben estar firmadas por quien realizó el muestreo.

Deben manejarse de manera que se minimicen los riesgos de confusión y para proteger las muestras de condiciones de almacenamiento adversas.

### 9.6.2. Procedimiento de muestreo

Debe describir como mínimo:

- a. El método de muestreo.
- b. El lugar en donde debe ser realizado el muestreo.
- c. La cantidad de muestra que debe tomarse.
- d. Tipo y condiciones del envase que debe utilizarse para la muestra.
- e. Identificación de los envases muestreados.
- f. Cualquier precaución especial a tener en cuenta en materiales con sensibilidades particulares. Ej. Muestreo de materiales estériles, sensibilizantes, tóxicos, etc. ~~o nocivos~~;
- g. Traslado de la muestra.
- h. Los equipos que deben utilizarse.
- i. Instrucciones para la posible subdivisión de la muestra.
- j. Las condiciones de almacenamiento.
- k. Instrucciones de limpieza y almacenamiento de los equipos de muestreo.
- l. Disposición final de la muestra.

### 9.6.3. Muestras de retención.

Deben conservarse muestras de retención de cada lote de ingredientes activos y producto terminado hasta un año después de la fecha de expiración o por períodos más largos, según la legislación vigente en cada país, en cantidad suficiente para realizar dos análisis completos. Cualquier derogación del plazo debe ser justificada y acordada con la autoridad competente.

Los materiales de acondicionamiento deberán conservarse durante el periodo de validez del producto terminado.

Se deben conservar registros de trazabilidad de las muestras y deberán estar disponibles para su revisión por las autoridades competentes.

Los productos terminados (como se liberan a la venta) se conservarán en su empaque final y se mantendrán en las condiciones de almacenamiento según especificación del producto.

Para envases de producto terminado de volúmenes grandes, pueden conservarse muestras en envases más pequeños de las mismas especificaciones del envase original. Lo mismo se aplica, para muestras de retención de graneles o productos intermedios.

Para lotes con varias presentaciones puede conservarse la presentación de menor tamaño.

### 9.7. Metodología analítica.

Los métodos analíticos deberán estar validados.

Si el método utilizado es farmacopeico, deberá ser verificado.

Todas las operaciones de control descritas en la autorización de comercialización o en la documentación de registro deberán realizarse según fueron declarados. En caso de que la aplicación de la metodología de control de calidad la realice un laboratorio tercero, deberá acordarse por contrato el método de Análisis a aplicar.

Los resultados obtenidos se registrarán. Sobre los resultados de parámetros identificados como atributos de calidad o como críticos deben evaluarse tendencias y deben comprobarse para asegurar que son coherentes entre sí. Todos los cálculos se examinarán detalladamente.

Los ensayos realizados quedarán registrados y los registros incluirán, al menos, los siguientes datos:

- a. Denominación del material o producto y, en su caso forma farmacéutica.
- b. Número de lote y, en su caso, fabricante y/o proveedor
- c. Referencias de las especificaciones y procedimientos de ensayos pertinentes
- d. Resultados de los ensayos, con observaciones y cálculos, y referencia a los certificados de análisis;
- e. Fechas de los ensayos;
- f. Iniciales de las personas que realicen y verifiquen los ensayos y los cálculos

- g. Declaración inequívoca de aprobación o rechazo (u otra decisión sobre la consideración del producto), fecha y firma del responsable designado;
- h. Referencia a los equipos usados.

Todos los controles durante el proceso, incluso los realizados en la zona de producción por personal de producción, deberán llevarse a cabo de acuerdo a métodos aprobados por control de calidad y sus resultados quedarán registrados.

Deberá prestarse especial atención a la calidad de los reactivos de laboratorio, soluciones, material de vidrio, patrones de referencia y medios de cultivo. Estos materiales deben prepararse y controlarse de acuerdo a procedimientos escritos. El nivel de controles debe ser proporcional a su uso y a los datos de estabilidad disponibles.

Los reactivos de laboratorio, las soluciones, los patrones de referencia y los medios de cultivo se rotularán con la fecha de preparación y de apertura y la firma de la persona que los haya preparado. La fecha de caducidad de reactivos y medios de cultivo se reflejará en la etiqueta, junto con las condiciones específicas de almacenamiento. Además, en el caso de las soluciones volumétricas, se indicarán la última fecha de valoración y el último factor vigente.

Cuando sea necesario, deberá indicarse en el envase la fecha de recepción de cualquier sustancia utilizada en los ensayos (por ejemplo, reactivos, soluciones y patrones de referencia). Deberán seguirse las instrucciones de uso y almacenamiento. En algunos casos puede ser necesario realizar una prueba de identificación y/u otro ensayo para comprobar los reactivos en el momento de su recepción o antes de su utilización.

## **9.8. Estándares y materiales de referencia.**

Debe establecerse que los estándares o materiales de referencia son adecuados para el uso al que se destinan.

Se debe declarar y documentar de manera clara su cualificación y su certificación para dicho uso.

Cuando existan patrones de referencia de compendio de un origen oficialmente reconocido, éstos deberán usarse preferentemente como patrones de referencia primarios, salvo que se justifique lo contrario de manera detallada (se permite el uso de patrones secundarios cuando su trazabilidad con patrones primarios se haya demostrado y documentado).

Los patrones secundarios, deben ser testeados con intervalos regulares para asegurar que aún cumplen con el proceso de estandarización aplicados. Debe definirse fechas de caducidad/re-análisis mediante procedimiento documentado y basado en bibliografía o datos científicos.

Los materiales de compendio (farmacopeicos) deben usarse según el propósito descrito en la monografía correspondiente, salvo que se autorice otro uso, por la autoridad nacional competente.

Patrones de referencia primarios preparados por el productor, deben ser testeados, liberados y almacenados como los patrones de referencia de origen oficial farmacopeicos.

Los estándares de referencia deben estar etiquetados por lo menos con:

- a. Nombre del material.
- b. Número de lote y codificación de control.
- c. Día de preparación (si corresponde)
- d. Periodo de validez.
- e. Potencia o pureza.
- f. Condiciones de almacenamiento de largo plazo.

**Observación:** Los estándares farmacopeicos u otros considerados primarios, pueden no tener la validez declarada en el rotulo, dado que sus estabilidades esta determinada por las monografías oficiales y la información de los fabricantes.

#### **9.9. Medios y cepas microbiológicas.**

Los medios de cultivo deben prepararse de acuerdo con los requisitos del fabricante del medio, salvo que científicamente se justifique. La idoneidad de todos los medios de cultivo debe verificarse antes de su uso.

La caducidad al uso de los medios de cultivo debe establecerse, documentarse y justificarse científicamente.

Los medios y las cepas microbiológicas usados deben descontaminarse y/o inactivarse según un procedimiento normalizado y se eliminarán de manera que se prevenga la contaminación cruzada y se contengan los residuos.

El laboratorio debe asegurar que la disposición final de los medios y cepas se realice de acuerdo a la normativa de cada país.

#### **9.10. Animales utilizados en ensayos.**

El uso de animales quedará restringido a aquellas pruebas en que sea estrictamente necesario su uso y que no exista alguna prueba “in vitro” que pueda sustituirla. Los animales utilizados para comprobar componentes, materiales o productos se mantendrán en cuarentena antes de su utilización, cuando así convenga. Estos animales se mantendrán y controlarán de forma que quede garantizada su idoneidad para el uso previsto. Los animales estarán identificados y se llevarán registros adecuados que reflejen las circunstancias de su utilización. Todos los animales utilizados en ensayos de laboratorio deben ser tratados acorde a lo establecido por la OMSA y cumpliendo con lo que establece las reglas del bienestar animal.

## 10. Producción, almacenamiento y/o análisis por contrato

### 10.1. Generalidades

La producción, almacenamiento y análisis por contrato debe definirse, aprobarse y controlarse correctamente. Debe existir un contrato por escrito entre el contratante y el contratista (contratado) en el que se establezcan claramente las obligaciones de cada parte. El contratista deberá estar habilitado para la actividad que va a desempeñar.

### 10.2. Contratos a terceros

La producción, almacenamiento y el análisis de productos por terceros deben ser definidos, de mutuo consentimiento por medio de un contrato debidamente certificado.

El contrato debe estipular claramente las obligaciones de cada una de las partes, con relación a la producción, manejo, almacenamiento, control y liberación del producto.

En el contrato se debe establecer claramente la persona responsable de autorizar la liberación de cada lote para su comercialización y de emitir el certificado de análisis.

#### 10.2.1. Contenido del contrato.

El contrato con terceros deberá contemplar como mínimo los siguientes aspectos:

- a. Las partes que se refieran a aspectos técnicos deben ser redactadas por personas competentes y autorizadas.
- b. Aceptación del cumplimiento de Buenas Prácticas de Manufactura, almacenamiento, clínicas y/o de laboratorio.
- c. Debe especificar las responsabilidades del contratante y del contratista con relación a la adquisición, ensayo y expedición de los materiales; de la producción y control de calidad, incluyendo el control durante el proceso; y del muestreo y análisis.
- d. Debe describir el manejo de materias primas, material de acondicionamiento, gráneles y producto terminado, en caso de que sean rechazados.
- e. Permitir el ingreso del contratante a las instalaciones del contratista (contratado), para auditorias.
- f. Listar cada uno de los productos o servicios de análisis objeto del contrato.

#### 10.2.2. De la inspección a las instalaciones del contratista.

En caso de análisis, producción y/o almacenamiento por contrato, el contratista (contratado) debe aceptar que puede ser inspeccionado por la Autoridad Competente.

#### **10.2.3. De las responsabilidades del contratante.**

El contratante debe asegurarse que el contratista (contratado):

- a. Cumpla con los requisitos legales, para su funcionamiento.
- b. Cumpla con las Buenas Prácticas, almacenamiento, de laboratorio y/o clínicas, con instalaciones, condiciones, equipo y equipamiento, documentación y personal que cuente con conocimientos y experiencia para llevar a cabo satisfactoriamente el trabajo contratado.
- c. Posea certificado vigente o en proceso de renovación de Buenas Prácticas de Manufactura.
- d. Entregue los productos y los materiales cumpliendo con las especificaciones correspondientes y que han sido aprobados por una persona autorizada.

El contratante habrá de facilitar al contratista toda la información necesaria para llevar a cabo correctamente todas las operaciones previstas en el contrato, conforme a la autorización de la comercialización y cualquier otro requisito legal.

El contratante debe asegurarse de que el contratista tiene pleno conocimiento de todos los problemas relacionados con el producto, el trabajo, y las pruebas, que pudieren poner en peligro las instalaciones, equipos, personal, otros materiales u otros productos.

#### **10.2.4. De las responsabilidades del contratista (contratado).**

- a. Cumpla con los requisitos legales, para su funcionamiento. Para que un fabricante pueda llevar a cabo la producción contractual de productos, debe contar con la autorización respectiva.
- b. El contratista debe contar con instalaciones, equipos, conocimiento y experiencia suficientes para llevar a cabo satisfactoriamente el trabajo que le asigne el contratante.
- c. El contratista no podrá ceder a un tercero en todo o en parte, el trabajo que se le ha asignado por contrato sin la previa evaluación y aprobación por el contratante. Los acuerdos entre el contratado y cualquier tercero deberán asegurar que la información y conocimiento, incluyendo la que surja de evaluaciones de la adecuabilidad del tercero, estén disponibles de la misma manera que entre el contratante y contratado originales.
- d. El contratista debe abstenerse de llevar a cabo cualquier actividad que pueda modificar la calidad del producto fabricado y/o analizado para el contratante.

## 11. Validación

### 11.1. Generalidades

De acuerdo con las Buenas Prácticas de Manufactura, cada organización debe identificar las tareas de calificación y validación necesarias para probar que los aspectos críticos de sus actividades específicas están controlados.

Los elementos clave de un programa de calificación y validación deben estar claramente definidos y documentados en un plan maestro de validación.

Los procesos y procedimientos deben establecerse en base a los resultados de la validación realizada.

Debe existir un comité responsable de coordinar e implementar el plan maestro y todas las actividades de validación y es recomendable que existan equipos conformados por expertos en los diferentes aspectos a validar.

La responsabilidad de realizar la validación debe estar claramente definida

### 11.2. Protocolos e informes.

Deben existir protocolos de validación que describan el procedimiento a seguir para la realización de la validación y rango de cumplimiento con la referencia si corresponde y un informe final o dictamen que resuma los resultados y conclusiones obtenidas. Los mismos deben estar debidamente autorizados y archivados.

El compromiso de mantener el estado de validación continua debe estar establecido en los documentos relevantes de la organización, como el manual de calidad o el plan maestro de validación.

### 11.3. Calificación y validación.

La calificación y validación deben establecer y proporcionar evidencia documental de que:

- Las instalaciones, los servicios de apoyo y los equipos operan de acuerdo con sus especificaciones de diseño (calificación operativa u OQ).
- Un proceso específico deberá producir consistentemente un producto que cumpla con sus especificaciones predeterminadas y atributos de calidad (validación de proceso o PV, también llamada calificación de desempeño)

Dentro de estas calificaciones y validaciones, deben incluirse:

- a. Equipos de producción y control de calidad.
- b. Métodos analíticos.
- c. Procesos de producción de no estériles, Procesos de producción de estériles y Procedimientos de limpieza. Estos deben estar validados, siendo priorizados según análisis de riesgo.
- d. Sistemas de agua.

- e. Sistemas de aire.
- f. Sistemas de generación de vapor.
- g. Instalaciones.
- h. Sistemas informáticos, cuando aplique.

Cualquier aspecto de la operación, incluidos los cambios significativos en las instalaciones, servicios, equipos o procesos, que pueda afectar la calidad del producto, directa o indirectamente, debe ser calificado o validado según corresponda. Sin embargo, las validaciones existentes podrán utilizarse si cumplen con los estándares regulatorios para evitar redundancias.

La calificación y la validación no deben considerarse ejercicios únicos. Luego de la primera implementación, debe seguirse un programa de revisión periódica. La frecuencia se definirá, según requisitos del equipo, servicio o instalación.

## 12. Quejas, reclamos y retiro de productos.

### 12.1. Generalidades.

Todo reclamo, queja, retiro o cualquier información relativa a productos posiblemente defectuosos deben ser objeto de una investigación de acuerdo a procedimientos escritos. Debe existir un sistema para retirar del mercado en forma rápida y efectiva un producto cuando éste tenga un defecto o exista sospecha de ello.

### 12.2. Información a las autoridades competentes.

Todas las medidas que considere aplicar un establecimiento, en caso de queja, reclamo o retiro que afecten la calidad, seguridad y eficacia del producto, debe ser informada por el titular del registro a la autoridad competente.

### 12.3. Reclamos.

Los procedimientos deben indicar el cargo del departamento responsable de atender las quejas y reclamos, y decidir qué medidas deben adoptarse en conjunto con personal de otros departamentos que la asistan en esta tarea.

El titular del registro debe contar con procedimientos escritos para el manejo de productos devueltos por quejas o reclamos, que debe incluir, como mínimo, lo siguiente:

- a. Nombre del producto.
- b. Forma y presentación farmacéutica.
- c. Código o número de lote del producto.
- d. Fecha de expiración.
- e. Nombre y datos generales de la persona que realizó el reclamo.

- f. Fecha del reclamo.
- g. Motivo de reclamo.
- h. Revisión de las condiciones del producto cuando se recibe.
- i. Investigación que se realiza.
- j. Determinación de las acciones correctivas y medidas adoptadas.
- k. Comunicaciones a realizar.

Si se descubre o sospecha un defecto en un lote deben evaluarse otros lotes que pudieran haber sido afectados.

Todas las decisiones y las medidas tomadas como resultado de una quejas o reclamos deben ser registradas y cuando sea aplicable, referenciadas a los registros de producción del lote.

Los registros de quejas y reclamos deberán revisarse periódicamente para buscar cualquier indicación de problemas específicos o repetitivos que requieran acción especial y el eventual retiro de productos comercializados.

#### **12.4. Retiros de Productos del Mercado.**

La orden de retiro de un producto del mercado debe ser emitida por la Autoridad Reguladora o por el titular del registro.

Debe asignarse un responsable de la coordinación independiente del departamento de ventas. La ejecución del retiro de productos se debe realizar de acuerdo a un procedimiento escrito. El responsable del retiro debe tener fácil acceso a los registros de distribución.

Debe registrarse el proceso de retiro y redactarse un informe sobre el mismo, como también conciliarse los datos relacionados con las cantidades de producto distribuido y retirado.

Los productos retirados se identificarán y almacenarán independientemente en un área segura mientras se esté a la espera de una decisión sobre su destino final.

Se deben realizar ejercicios periódicos de simulacros a fin de verificar la validez y rapidez de los procedimientos de la empresa para el retiro del producto del mercado, la empresa debe realizar los ajustes necesarios para que se reduzca cada vez, el plazo de respuesta.

## **13. Auto inspección y auditorías de calidad.**

#### **13.1. Auto inspección.**

Se debe definir un procedimiento y un programa de auto inspección para verificar el cumplimiento de las Buenas Prácticas de Manufactura y emitir un informe que incluya los hallazgos, resultados y conclusiones.

Todas las recomendaciones, referentes a medidas correctivas, deben ponerse en práctica. El procedimiento de auto inspección debe documentarse y debe instituirse un programa efectivo de seguimiento y cumplimiento de las acciones correctivas y preventivas.

La auto inspección debe efectuarse en forma regular definida la frecuencia por análisis de riesgo y por lo menos una vez al año en áreas de Calidad y Producción. Se podrán hacer en forma parcial, garantizando que, a lo largo del plazo definido, todos los departamentos de la empresa que tengan impacto en Buenas Prácticas de Manufactura han sido auditados

El personal asignado para realizar la auto inspección debe ser un grupo de expertos en sus respectivos campos y tener conocimiento de las Buenas Prácticas de Manufactura con el fin de evaluar de forma objetiva todos los sistemas.

### **13.2. Auditorías de la calidad.**

Como complemento de las auto inspecciones pueden realizarse auditorías de calidad.

La auditoría de calidad consiste en la evaluación de la totalidad o parte de un sistema de calidad con el propósito específico de mejorarlo en una evaluación de todas o algunas partes del sistema de gestión de calidad.

De llevarse a cabo las auditorias de calidad, se debe definir un procedimiento y un programa de auditorías. Debe emitirse un informe que incluya los hallazgos, resultados y conclusiones.

Una auditoría de calidad suele ser realizada por especialistas externos o independientes o por un equipo designado por la dirección para este fin. Estas auditorías también pueden extenderse a los proveedores y contratistas, como mínimo a aquellos definidos como críticos.

Las competencias del personal asignado para realizar la auditoría deben estar claramente definidas y documentadas.